UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 100

SUR

L'HÉMOPHILIE

ET SON TRAITEMENT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Juillet 1910

PAR

Louis PAULEAU

Né à Sablet (Vaucluse), le 27 juin 1877

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

GRANEL, Professeur, *Président.*
DE ROUVILLE, Prof. adj.
SOUBEYRAN, Agrégé
LEENHARDT, Agrégé

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1910

SUR

L'HÉMOPHILIE

ET SON TRAITEMENT

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 100

SUR

L'HÉMOPHILIE

ET SON TRAITEMENT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Juillet 1910

PAR

Louis PAULEAU

Né à Sablet (Vaucluse), le 27 juin 1877

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ACAD. MONTPELLIER BIBL.

Examinateurs de la Thèse

GRANEL, Professeur, *Président.*
DE ROUVILLE, Prof. adj. } *Assesseurs.*
SOUBEYRAN, Agrégé. }
LEENHARDT, Agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲). . . . . DOYEN
SARDA. . . . . ASSESSEUR
IZARD . . . . . SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲) Chargé de l'enseign[t] de pathol. et thérap. génér
Clinique chirurgicale	TÉDENAT (✲).
Thérapeutique et matière médicale. . . .	HAMELIN (✲)
Clinique médicale.	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✲)
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique.	TRUC (✲).
Chimie médicale.	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthop.	ESTOR
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique.	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales . .	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.	VALLOIS

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.	PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire.	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEYRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed	CABANNES
POUZOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

Examinateurs de la Thèse

MM. GRANEL, *président.* | SOUBEYRAN, *agrégé.*
DE ROUVILLE, *prof. adj.* | LEENHARDT, *agrégé.*

« La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation »

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Témoignage de ma profonde affection et de ma vive reconnaissance pour l'exemple de haute probité, de courage et de labeur incessant que m'a donné sa vie.

A MES PARENTS ET AMIS

L. PAULEAU.

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

DE L'HOPITAL CIVIL DE CANNES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

L. PAULEAU.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR GRANEL

PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE ROUVILLE

PROFESSEUR DE CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUBEYRAN

PROFESSEUR-AGRÉGÉ DE CHIRURGIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEENHARDT

PROFESSEUR-AGRÉGÉ DE MÉDECINE

L. PAULEAU.

SUR

L'HÉMOPHILIE

ET SON TRAITEMENT

INTRODUCTION

L'étude de l'hémophilie a fait l'objet de très nombreuses recherches, au cours de ces dernières années, et les récentes acquisitions de la physiologie sur la coagulation du sang ont permis de faire une lumière à peu près complète dans la plupart des questions qui s'y rattachent.

C'est dire que nous n'avons point la prétention, en abordant ce travail, d'apporter des notions qui ne soient déjà connues. Nous avons pensé seulement qu'il pourrait être utile de les grouper en les condensant, et surtout qu'il pourrait y avoir intérêt à bien mettre en évidence les différents moyens thérapeutiques qui sont, *à l'heure actuelle,* à la disposition du praticien, lorsqu'il s'agit pour lui de combattre la diathèse hémorragipare dans ses accidents les plus fréquents, qui sont aussi les plus redoutables.

L'affection se présente, en effet, sous des aspects variables. Il y a d'abord la série des malades qui saignent « en dedans », tels ceux que frappent des hémorragies viscérales, intra-articulaires, intra-musculaires ou sous-

cutanées. Ces derniers, nous ne les aurons point ici spécialement en vue, car ils sont moins nombreux qu'on ne le pense et entrent dans la catégorie des hépatiques, des rénaux, des purpuriques, etc.

Il y a aussi ceux qui saignent « en dehors », c'est-à-dire ceux pour lesquels le praticien est le plus souvent appelé, et qui sont souvent pour lui un sujet d'alarme. C'est de ceux-là que nous allons nous occuper.

Tantôt chez ces derniers il s'est produit une hémorragie cutanée, à la suite d'un insignifiant traumatisme, et cette hémorragie est des plus difficiles à arrêter.

Tantôt c'est à la suite d'une intervention minime que se produit l'épanchement, et cet épanchement est tel qu'il peut devenir mortel. Tantôt enfin, l'acte chirurgical a été plus important, et malgré que l'opération ait été parfaitement conduite, que l'asepsie ait été des plus rigoureuses et l'hémostase des mieux soignées, il se produit insidieusement, le soir, le lendemain, un gros hématome, qui menace d'emporter rapidement le malade « saigné à blanc ».

Dans tous ces cas embarrassants, le praticien doit immédiatement penser à l'hémophilie, et il doit savoir que lorsqu'il a inutilement essayé toute la gamme classique des médicaments astringents, il possède encore dans la sérothérapie une médication simple, facile, et dont l'effet est parfois merveilleux.

Nous devons l'idée première de ce travail à M. le professeur agrégé Soubeyran, qui nous a constamment donné les marques de la plus sympathique bienveillance. Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude et du souvenir à la fois respectueux et cordial que nous emportons de lui.

M. le professeur de Rouville nous a aussi donné à plusieurs reprises l'appui de ses conseils éclairés. Nous l'en

remercions très vivement, ainsi que M. le professeur agrégé Leenhardt, que nous comptons avec plaisir au nombre de nos juges.

Nous prions enfin M. le professeur Granel, qui veut bien nous accorder sa présidence, d'être sûr que nous sommes très sensible au grand honneur qu'il nous fait.

CHAPITRE PREMIER

DEFINITION — HISTORIQUE

Dans son rapport au Congrès de Médecine de 1907, Carrière (de Lille) définit l'hémophilie de la manière suivante : « Une entité morbide, ordinairement congénitale, souvent héréditaire, quelquefois acquise, caractérisée par une tendance aux hémorragies spontanées ou traumatiques, internes ou externes, en relation soit avec une fragilité particulière des tuniques vasculaires, soit avec une difficulté de la coagulabilité du sang, tenant à une diminution ou à un défaut des ferments qui produisent la coagulation du sang. »

Ainsi présentée, l'hémophilie apparaît comme une affection des plus complexes. Mais on peut remarquer que l'auteur donne pourtant dans ces quelques lignes un aperçu assez complet de la question ; qu'il l'envisage pour la définir, non seulement dans ses principaux symptômes, mais encore dans les points essentiels de son étiologie et de sa pathogénie, si difficile.

A ces titres, la définition de Carrière nous semble très acceptable, et nous n'hésitons point à la retenir entière.

L'histoire de l'hémophilie est ancienne. Un médecin arabe, Alsо-Hazavi, mentionne vers l'an 1100 cette curieuse affection. Il cite le cas de plusieurs enfants d'une

même famille, morts d'hémorragie externe à la suite de légères plaies superficielles des gencives.

On retrouve également quelques observations rapportées dans les œuvres d'Alexandre Bénédictus (1539), de Fabrice de Hilden (1600), de Philippe Hœchteter (1674). En 1793, Ravenberg, de Westphalie, publie l'histoire d'une famille hémophilique. En Amérique, divers auteurs signalent cette affection : Rave (1798), Otto (1803), Hay (1813). En 1820, Nasse, en Allemagne, après avoir donné une description d'ensemble de l'hémophilie, met bien en valeur sa transmissibilité ; puis paraissent les observations de Schœnlein (1837), Lang (1850), Virchow (1854), Lemp (1857). En France, le premier travail est celui de Lebart (Archives de Médecine, 1837). Mais il est intéressant de constater qu'au fur et à mesure que les observations se multiplient, l'étiologie se précise, alors que la pathogénie reste inconnue. Aussi les travaux plus récents sont-ils presque uniquement dirigés dans ce sens.

Ce serait sortir du cadre de notre sujet que de faire tout l'historique de l'hémophilie. Nous voulons surtout montrer dans ce chapitre comment les études pathogéniques ont conduit les auteurs vers un traitement rationnellement compris. Ici, les travaux du laboratoire et l'expérimentation sont d'une utilité incontestable ; la physiologie expérimentale et l'étude approfondie du phénomène de la coagulation du sang, du secours le plus précieux.

Les travaux de Grandidier (1855), Lossen, de Hayem, et plus récemment ceux de Wright, Sahli, Weil, établissent, en effet, d'une façon péremptoire, que le sang des hémophiles présente une diminution de la coagulabilité; de plus, le caillot est rétractile. L'hémophilie est donc une maladie du sang, un trouble de sa coagulabilité. Du coup,

l'étude physiologique de ce phénomène devenait intéressante.

Denis (de Commercy) ayant isolé du plasma une substance albuminoïde, la plasmine, qui a la propriété de donner un coagulum, en conclut que la coagulation normale du sang était due à la décomposition de cette substance en fibrine concrète et fibrine dissoute. Un peu plus tard, Schmidt démontra que la plasmine de Denis était une substance composée de fibrinogène et de paraglobuline ; le phénomène de la coagulation était dû, pour cet auteur, à la transformation de cette fibrinogène en fibrine, grâce à un ferment spécial, le fibrin-ferment.

Plus récemment (1891), Arthus et Pagès ont précisé le rôle des sels de chaux, déjà indiqué par Freund ; les sels de chaux, en effet, sont indispensables à la coagulation.

Ces études physiologiques ont été d'une grande utilité dans les essais de thérapeutique pathogénique. Nous devons également rappeler les tentatives expérimentales faites dans le but d'activer la coagulabilité sanguine. On a ainsi appris que le sang devient plus coagulable après une forte hémorragie ; que le contact du sang avec les tissus suffit à provoquer la coagulation immédiate ; que ce phénomène est accéléré par une température élevée, mais ne dépassant pas 56 degrés, par l'addition d'extraits d'organes, de sang défibriné, de sérum sanguin humain ou animal.

D'autre part, Hayem a démontré un des premiers le rôle hémostatique du sérum artificiel salé. Après lui, d'autres auteurs (Faney, Fourneaux, Tuffier, Fleig) ont vérifié expérimentalement ou cliniquement cette action hémostatique. Mais c'est surtout P.-E. Weil qui, récemment, a prouvé l'action des injections de sérum sur l'hémophile ;

cette découverte, très intéressante, a une importance considérable au point de vue chirurgical.

Nous verrons au chapitre du traitement comment elle doit être appliquée, si l'on veut tirer d'elle le meilleur résultat.

CHAPITRE II

DONNEES GENERALES

Avant d'aborder l'étude de la pathogénie de l'hémophilie, et plus spécialement du mode d'action des sérums d'animaux sur la coagulabilité sanguine, nous croyons utile de fournir quelques données générales sur cette curieuse affection :

1° *Etiologie*

L'hémophilie est une maladie relativement assez rare. Sa répartition géographique est intéressante ; elle est plus commune dans les pays septentrionaux ; les statistiques ont établi que sur 100 observations, le pourcentage est le suivant :

France.	8,5
Suisse.	9
Angleterre.	18
Allemagne.	48

Les Anglo-Saxons sont, comme on le voit, les plus atteints. On constate une prédilection toute marquée pour le sexe masculin. La transmission héréditaire et familiale est très manifeste. Certains auteurs ont suivi des familles hémophiliques pendant plusieurs générations ; cette héré-

dité peut manquer une, deux ou trois générations pour reprendre après. Ce sont les femmes de souche hémophilique qui transmettent la maladie, alors qu'elles n'en sont pas atteintes elles-mêmes.

L'âge auquel se montrent les premières manifestations, quoique variable, est en général la première ou la seconde enfance ; passé vingt à vingt-deux ans, on les voit rarement apparaître (G. Lion).

La constitution de l'individu n'a que peu d'importance; la tuberculose des parents est assez fréquente (19,6 p. 100. des cas, Carrière). Il n'y a rien à noter d'important dans les antécédents personnels, si ce n'est que la diathèse apparaît parfois à propos d'une maladie infectieuse de l'enfance (rougeole, scarlatine, variole) ; le rhumatisme articulaire est souvent relevé dans l'histoire des malades.

A côté de l'hémophilie héréditaire, il faut placer l'hémophilie acquise, qui présente une intensité et une gravité beaucoup moins grandes. Gintrac a insisté sur la fréquente coïncidence de cette forme avec les névroses convulsives.

2° *Signes cliniques*

L'hémophilie se manifeste cliniquement par des hémorragies externes ou internes. Grandidier a réuni 88 cas où la mort était survenue au moment de la chute du cordon ombilical chez l'enfant.

Les hémorragies peuvent être *spontanées* ; elles n'ont pas alors de cause appréciable, ou elles succèdent à des excitations diverses (colère, émotion) ; plus fréquentes au printemps et en automne (G. Lion), le froid et l'humidité semblent influencer leur apparition. D'autres fois, elles sont *traumatiques,* succédant à des blessures insigni-

fiantes : extraction d'une dent, vaccination, déchirure de l'hymen (Wachsmuth). Le sang s'épanche en masse, en bavant, et l'hémorragie peut devenir fatale en un court espace de temps, ou se prolonger pendant plusieurs semaines et déterminer ainsi une anémie intense.

Carrière groupe ces hémorragies sous quatre aspects cliniques :

a) *Les hémorragies par les cavités naturelles.* — Elles sont spontanées dans 80 p. 100 des cas. L'*épistaxis* est de beaucoup la plus fréquente ; elle s'accompagne souvent de bourdonnement, de congestion de la face. Sur 194 cas, Grandidier la note 110 fois ; elle peut être très abondante, nécessiter le tamponnement antérieur et postérieur, et entraîner la mort par sa répétition. Les *hémorragies buccales* viennent ensuite (32 fois sur 194 cas) ; elles proviennent des gencives, des cavités dentaires ou du plancher de la bouche. L'*hémoptysie* a été signalée 14 fois dans la statistique précédente ; puis viennent, par ordre décroissant de fréquence, les *hématuries* (11 fois), les *hémorragies intestinales* (8 fois), les *métrorragies* (8 fois). Chez les femmes hémophiliques, l'avortement est fréquent, ainsi que les hémorragies de la délivrance.

b) *Les hémorragies cutanées et muqueuses.* — Elles sont spontanées (12 p. 100) ou provoquées par une contusion (15 p. 100), une écorchure (7 p. 100), une plaie accidentelle (20 p. 100), une plaie opératoire (32 p. 100), la chute d'une croûte ou d'une escarre (41 p. 100) (Carrière). Cette variété de manifestation est celle qui intéresse particulièrement le chirurgien, car elle constitue souvent pour lui une surprise post-opératoire fort désagréable. Comme le fait remarquer très judicieusement Guibal (de Béziers), le chi-

rurgien est excusable de ne s'être pas renseigné préalablement, vu la rareté de cette affection, et à cause aussi de l'insouciance même qu'ont les hémophiles vis-à-vis de leurs hémorragies. « Ils oublient d'en parler, ils semblent blasés sur ce genre de danger, par un effet de l'habitude sans doute. » (Guibal.) Nombreuses cependant sont les observations où des interventions souvent bénignes (hernies, ponction d'hydrocèle, incision d'abcès) se sont terminées par la mort à la suite d'hémorragies profuses. Fordyce a remarqué que ces hémorragies surviennent moins souvent à la suite de plaies franches et nettes qu'à la suite d'écorchures, de plaies irrégulières. L'importance des plaies accidentelles est considérable. Dans la statistique de Grandidier, la mort est survenue 14 fois par une gerçure des lèvres, 11 fois par une plaie légère du cuir chevelu, 7 fois par la morsure de la langue, 10 fois pour une avulsion dentaire, 4 fois par des scarifications, 4 fois par des piqûres de sangsue. L'hémophilique peut perdre par ces légères blessures une quantité considérable de sang. Rochard dit : d'un à douze litres. On cite le cas de Hay Roberts qui a vu le sang couler pendant vingt-deux jours, à la suite d'une simple extraction de dent.

c) *Les hémorragies sous-cutanées et sous-muqueuses.* — Elles sont spontanées dans 37,5 p. 100 et provoquées dans 62,5 p. 100 ; ce sont les ecchymoses et les pétéchies. Quand elles sont spontanées, elles sont de petites dimensions, siègent surtout aux membres inférieurs, se montrent parfois sur les viscères (muqueuse, gastrique, langue, voile du palais). Traumatiques, elles deviennent plus étendues, sont produites par les froissements les plus minimes et peuvent couvrir tout le tronc ou envahir tout le membre.

d) *Les hémorragies interstitielles ou hématomes.* — Celles-ci peuvent siéger dans les viscères (foie, poumon, cerveau, rétine, choroïde), ou bien se collecter dans les gaines musculaires, formant d'énormes poches crépitantes, qui peuvent aboutir à la suppuration. Ces vastes hématomes peuvent survenir très rapidement, d'où leur ressemblance avec les phlegmons diffus ; l'erreur a été commise (Gay et Launay) ; mais leur évolution est le plus souvent aseptique. L'hématome lui-même n'est pas douloureux, mais il le devient par la compression d'organes sensibles (Grenaudier : hématome de la fosse illiaque avec douleurs sciatiques ; Gayet : hématome du bras, douleur le long du médian).

Leur résorption est très lente ; le sang coagulé subit parfois la transformation calcaire (Bezaucèle).

e) *Les arthropathies des hémophiles.* — Peuvent apparaître dès le jeune âge ; le plus souvent, accompagnent les autres manifestations ; elles peuvent succéder à un traumatisme ou apparaître spontanément. Signalées par Lebert (1837), par Dubois de Neufchatel (1838), étudiées plus complètement par Tardieu (1851), elles ont été niées par Cadet de Gassicourt (1876), admises au contraire par Potain (1879). Depuis, les observations ont été publiées nombreuses : Bowlby (1890), Kœnig (1891), Gayet (1895). Sabrazès et Cabannes ont eu l'idée, pour les rechercher, d'utiliser la radiographie. On a établi que le traumatisme manquait le plus souvent. L'arthropathie se localise surtout dans les grandes articulations, spécialement au niveau du genou ; puis viennent les coudes, les chevilles, les hanches, et exceptionnellement les doigts.

Kœnig distingue trois périodes ou formes : 1° *l'épanchement de sang,* c'est l'hémarthrose à début brusque (56 p.

100 des cas), souvent avec fièvre ; la palpation montre l'épanchement ; le membre se met en position vicieuse. Les phénomènes semblent s'amender au bout de quelques jours, mais tous les auteurs ont signalé la fréquence des répétitions ; 2° *la forme subaiguë*, simulant l'arthrite fongueuse ou l'*hydrops tuberculosus* (36 p. 100 des cas). On note l'infiltration des culs-de-sacs et des tissus péri-articulaires ; les mouvements sont limités. Le diagnostic différentiel est très difficile d'avec l'arthrite tuberculeuse ; 3° *l'arthropathie chronique* (8 p. 100), où les déformations sont définitives ; l'ankylose se fait en position vicieuse, entraînant l'impotence du membre.

L'*examen du sang* des individus atteints de l'affection présente un gros intérêt. Masse et Mekel ont les premiers remarqué que le sang des hémophiles était « plus fluide et moins coagulable » que le sang normal. Grandidier fait la même remarque, et Rokitansky parle de l'état hydrémique du sang. Cette lenteur de la coagulation entraîne un aspect très spécial du caillot, qui comprend deux portions, une partie cruorique inférieure, et une supérieure blanche, couenneuse. Sahli, Weil, Noble ont noté également l'élasticité et la fonte du coagulum. Le nombre de globules rouges est en général diminué ; cela peut tenir en partie aux nombreuses hémorragies ; les hématies ont leurs caractères normaux, mais les hématoblastes sont en plus grand nombre, ce qui montre la rénovation globulaire ; la valeur globulaire en hémoglobine reste sensiblement normale.

Le nombre des leucocytes est normal ; la formule leucocytaire n'est pas modifiée. P.-E. Weil a noté des différences entre le sang dans l'hémophilie familiale et le sang

dans l'hémophilie accidentelle. Dans la première, le sang est visqueux, l'écoulement lent ; le retard de la coagulation est de 2 heures à 9 heures ; le caillot est mou. Dans la seconde, le sang est très fluide, l'écoulement rapide, le retard de coagulation moindre (75 minutes) ; le caillot est solide.

CHAPITRE III

PATHOGENIE

Nous diviserons cette étude en deux paragraphes :
1° Pathogénie de l'hémophilie ;
2° Mode d'action de la sérothérapie.

1° Pathogénie de l'hémophilie.

Marcel Labbé différencie l'hémophilie du purpura par ce fait que dans cette dernière affection, les hémorragies spontanées prédominent, alors que dans la première, ce sont les hémorragies traumatiques qui constituent le principal tableau.

Les théories émises pour expliquer l'hémophilie ont été très nombreuses ; elles ne s'excluent pas d'ailleurs, et comme nous le verrons tout à l'heure, peuvent renfermer chacune une part de vérité. Elles sont intéressantes à voir, parce qu'elles ont été suivies, pour la plupart, d'essais souvent infructueux de thérapeutique pathogénique.

On peut grouper les diverses théories sous quatre chefs :

a) *Théories vasculaires.* — La structure imparfaite des artères a fourni à certains auteurs la raison des phénomènes hémorragiques. Hooper, Listoo et d'autres ont

trouvé les parois artérielles amincies, et de plus ces parois étaient le siège de dégénérescence graisseuse. Virchow a trouvé dans un cas l'aorte étroite et ayant conservé le type infantile. On a basé sur ces constatations une théorie de la nature de l'hémophilie ; elle n'est pas acceptable, car dans cette affection ce sont les capillaires qui sont le siège de l'hémorragie, et leur altération n'a jamais été constatée.

b) *La théorie circulatoire cardiaque* est basée sur les constatations anatomiques de Schönlein, Schneider, Gavoy, Sahli. Ces auteurs ont trouvé de l'hypertrophie du ventricule gauche. Mekel insiste sur les malformations du ventricule droit et de la cloison interauriculaire. Pour lui, l'hémophilie est à rapprocher de la maladie bleue. Cette théorie voudrait faire intervenir l'hypertension dans la pathogénie des hémorragies. Or, cela n'est pas cliniquement vrai, puisque les hémophiliques sont souvent des hypotendus, et que, d'autre part, les hypertendus par artériosclérose ou néphrite chronique, ne réalisent pas le tableau de l'hémophilie.

c) *La théorie nerveuse* a eu beaucoup plus de défenseurs. Deux points sont à considérer : l'influence des centres nerveux et celle des vasomoteurs. Vulpian et Ollier ont constaté expérimentalement de la congestion des vaisseaux abdominaux et des apoplexies viscérales à la suite de lésion de l'isthme de l'encéphale ; des constatations analogues ont pu être faites chez l'homme dans l'hémorragie cérébrale. Lapeyre (thèse d'agrégation) se base sur tout ce que nous venons de dire pour bâtir et soutenir son hypothèse. En fait, ces observations sont intéressantes ; elles peuvent expliquer des cas particuliers, mais ne peuvent s'adapter à l'hémophilie vraie.

d) La *théorie sanguine* est celle qui rallie la majorité des suffrages ; elle a considérablement bénéficié des récentes acquisitions de la physiologie sur la coagulation du sang. Elle prend son point de départ sur ce fait incontestable et général : la diminution de la coagulabilité sanguine chez les hémophiliques.

Le procédé pour apprécier ce retard est fort simple. On recueille dans un tube trois centimètres cubes (Hayem) de sang et on mesure le temps qui sépare le moment où l'on recueille la première goutte du moment où se fait la coagulation. La récolte du sang peut se faire par piqûre à l'extrémité d'un doigt. P.-E. Weil préfère puiser directement dans une veine du pli du coude, au moyen d'une fine aiguille. Il a montré que de cette façon on ne risque pas d'hémorragie, si les parois de la veine sont assez élastiques pour obturer l'orifice produit par le passage de l'aiguille.

La coagulation débute par le plasma ; c'est ce que Gilbert et Weil ont appelé la *coagulation plasmatique*. Nous avons relaté dans le chapitre précédent les caractères du caillot et ceux du sang ; il est donc inutile de revenir là-dessus.

En partant de ce phénomène, les auteurs ont cherché à s'expliquer le retard de la coagulation. Diverses théories ont été émises, chacune ayant naturellement la prétention de fournir la réponse au problème posé.

Les premiers observateurs avaient conclu à un *manque de fibrine* ; des analyses plus complètes ont montré la fausseté de cette assertion. Citons celle d'Heyland, de Lubeck, qui trouva dans du sang d'hémophilique quatre parties de fibrine sur mille, ce qui est une forte proportion.

On sait que les *hématoblastes* jouent un rôle considérable dans la coagulation (Hayem) ; on s'est dès lors de-

mandé s'ils ne sont pas en nombre insuffisant chez l'hémophile. Litten, au contraire, a trouvé une augmentation de ces plaquettes sanguines. Sahli les a trouvées en nombre plutôt normal.

En somme, les éléments figurés paraissant normaux dans le sang hémophilique, ne peuvent pas être incriminés.

Hayem, de son côté, se demande si l'altération sanguine n'est pas « la conséquence d'une *altération chimique du plasma* ». Des expériences relativement récentes ont montré que l'addition de substances chimiques entrave ou facilite la coagulation : une dose de 0,30 à 0,60 de peptone par kilog d'animal empêche la coagulation ; l'extrait alcoolique de têtes de sangsues en solution aqueuse jouit des mêmes propriétés (Haycraft). Albertini rend le sang incoagulable par l'injection d'une solution glycérinée de pancréatine. Hayem conclut « qu'une modification dans l'élaboration des matières albuminoïdes peut avoir une influence considérable sur la coagulabilité du sang ; les hémophiliques auraient un sang analogue à celui des animaux peptonisés ». Ces idées sont partagées par G. Lion, Labadie-Lagrave. Lenoble, un élève de Hayem, conclut dans sa thèse que « tout porte à croire que dans l'hémophilie, le retard de la coagulation est la conséquence d'une auto-intoxication, ou peut-être parfois d'une toxémie venue de l'extérieur, mais ayant toujours pour effet d'entraîner des perturbations dans la nature des matières albuminoïdes du plasma ».

Plus récemment, Krilitchevsky, se basant sur l'influence de l'acide phosphorique combiné au calcium dans la fibrinisation, attribue à cette substance un rôle prépondérant.

Une autre théorie a été défendue par Gilbert et Lereboullet. Ces deux auteurs expliquent les hémorragies de

l'hémophilie par une altération sanguine sous la dépendance de la *cholémie familiale*. L'hémophilie serait pour eux une forme hémorragique de la cholémie.

Après ces diverses théories, qui font intervenir, les unes les éléments figurés, les autres les altérations chimiques du plasma, reste celle qui est aujourd'hui généralement admise, et qui fait jouer un rôle considérable aux ferments du sang. Les notions nouvelles sur la coagulation ont démontré que la fibrine solide du caillot résulte de l'action d'une substance spéciale, d'un ferment, la plasmase ou thrombine ou matière fibrino-plastique, sur une substance albuminoïde normale du sang, la matière fibrinogène. La matière fibrinogène est normalement dissoute dans le sang, et la plasmase serait un produit des leucocytes qui ne la laissent sortir de leur trame qu'en se détruisant. Ces phénomènes sont encore plus compliqués par ce fait que, comme la majorité des ferments de l'organisme, le fibrin-ferment ou thrombase est lui-même le résultat de la combinaison d'une substance première inactive, le préfibrin-ferment, avec une autre substance appelée kinase. Or, les travaux de Schmidt, d'Arthus et de Morawitz ont montré que pour cette dernière transformation, les sels de calcium sont indispensables.

En somme, on peut dire que l'insuffisance de la coagulation est sous la dépendance de trois facteurs :

1° Un défaut de matière fibrinogène ;

2° Une imperfection de la plasmase ;

3° La présence d'une substance anticoagulante.

La première de ces causes peut être rejetée d'emblée, puisque les analyses ne la confirment pas.

Sahli a vu la coagulabilité du sang augmenter par l'addition d'une petite quantité de sang défibriné ; dans ce

cas, on apporte probablement au premier sang une certaine quantité de ferments ou proferments.

Weil croit que les altérations sanguines ne sont pas identiques dans l'hémophilie sporadique et dans l'hémophilie familiale. *Dans la première,* l'insuffisance de la coagulation tient à une *insuffisance de plasmase,* puisque l'addition de sérum humain ou d'animal frais produit la coagulation en un temps normal et sous une forme normale ; par contre, le chlorure de calcium a très peu d'action à petites doses, et devient anticoagulant à haute dose. De plus, le sang ne renferme pas de substance anticoagulante, puisque l'addition de ce dernier à un sang normal n'en retarde pas la coagulation. *Dans l'hémophilie familiale,* le sang présente une *insuffisance de plasmase,* comme précédemment, puisque, ici aussi, l'addition de sérum ramène la coagulation à la normale ; mais, en plus, il renferme des substances anticoagulantes, puisque l'addition de quatre gouttes de sang hémophilique à trois centimètres cubes de sang normal, retarde la coagulation de celui-ci. Dans ce cas, le chlorure de calcium a une action utile incontestable.

Les différentes études que nous venons d'analyser jettent un jour nouveau sur la pathogénie de l'hémophilie, et indiquent un traitement pathogénique, physio-pathogénique. L'hémophilie est donc due à une insuffisance de la plasmase, avec dans certains cas (hémophilie familiale), addition de substances anticoagulantes. Mais la solution du problème n'est pas encore trouvée pour cela. A quoi est due, en effet, cette insuffisance ? Il faut se reporter aux organes producteurs de plasmase et de kinase.

On a noté de l'hypoleucocytose dans l'hémophilie ; cela expliquerait peut-être la diminution de plasmase. Mais la nucléine, qui produit l'hyperleucocytose, a été inactive

dans un cas d'hémophilie (Wright). Sahli revient à la théorie de l'imperfection des parois vasculaires, dont les cellules, d'après lui, à l'état normal, sécrèteraient des substances destinées à activer la plasmase. Cette théorie cellulaire mériterait d'être étendue ; les cellules des organes hématopoiétiques du sang contribuent à la sécrétion des kinases. On sait aussi que le liquide qui imbibe les tissus est fortement coagulant. Il faut enfin se demander si certains organes ou viscères n'ont pas, par leur sécrétion interne, une relation étroite avec la coagulation. Foa, Wooldrige ont obtenu des coagulations massives intravasculaires, rapides, par injection d'extraits d'organes (testicules, foie, thymus).

De tous ces faits, qui paraissent contradictoires, Labbé conclut qu'il n'y a pas une hémophilie avec lésion constante et altération constante du sang, mais des états hémophiliques qui constituent :

1° L'hémophilie sporadique par insuffisance de plasmase ;

2° L'hémophilie familiale par insuffisance de plasmase et présence de substances anticoagulantes ;

3° Peut-être une hémophilie due à une insuffisance des sels de chaux ;

4° Une hémophilie par troubles vasculaires ;

5° Mais, d'autre part, Labbé ayant recueilli des observations où la coagulabilité était normale, admet un état hémophilique où l'élément vasculaire est d'importance secondaire ;

6° Les états hémophiliques relevant de maladies infectieuses (variole, scarlatine, fièvre typhoïde, fièvre jaune), d'un état pathologique du sang (purpura, anémie pernicieuse), de certaines auto-intoxications (altérations hépatiques, cholémies familiales, néphrites chroniques), et enfin

de certaines intoxications exogènes (les venins d'animaux, intoxication par la peptone).

2° Mode d'action de la sérothérapie

Toutes ces notions pathogéniques que nous venons de préciser dans le paragraphe précédent, en montrant les altérations sanguines chimiques du sang des hémophiles, expliquent le mode d'action de la sérothérapie dans cette affection.

En somme, l'hémophilie peut être définie par le défaut de plasmase ou fibrin-ferment ; ce défaut entraîne une diminution de la coagulabilité, cause des hémorragies profuses aux moindres traumatismes.

La sérothérapie, humaine ou animale, au moyen de sérums frais ou conservés, simples ou antitoxiques, agit principalement en fournissant au sang malade le *ferment nécessaire à sa coagulation*. Elle agira comme une véritable vaccination, vaccination passive, ainsi que le fait remarquer Weil (Académie des Sciences, octobre 1905). Cette influence se manifestera immédiatement après l'injection ; elle acquerra, d'après cet auteur, son maximum d'activité vers la quarante-huitième heure, pour aller ensuite en diminuant et disparaître vers le dixième jour.

Cette action hémostatique a été vérifiée *in vitro* (expériences de Weil, de Sahli, de Morawitz et Lössen) ; elle est plus active lorsqu'on utilise du sérum d'animal frais où la plasmase est en abondance. Certains auteurs, comme nous le verrons tout à l'heure au chapitre suivant, ont utilisé du sang frais normal comme hémostatique local. Même dans les cas d'hémophilie familiale où le chlorure de calcium a une action peu considérable, et dans les

cas sporadiques, la sérothérapie a donné des succès très satisfaisants.

Ce mode d'action reste le même si l'on admet que la diminution de la coagulabilité du sang des hémophiles provient d'un manque de proferment ou kinase. Le sérum animal qu'on utilise apporte alors cette substance qui, unie à la plasmase du sang malade, ramène la coagulation à la normale.

Un peu plus compliqué est sans doute le mode d'action du sérum physiologique salé ou des sérums artificiels à minéralisation complexe (Fleig, *Semaine médicale*, 1907, 334). Ces sérums ont une action double ; ils agissent sur les vaisseaux en entraînant leur vasoconstriction, et sur le sang en augmentant sa coagulabilité. Comme, d'autre part, ils augmentent l'hématopoïèse par excitation des organes hématopoïétiques, on comprend qu'ils agissent ainsi indirectement sur le taux de la plasmase ou de la kinase.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

Avant qu'il soit question de sérums, on a essayé bien des procédés pour combattre les accidents hémorragiques de l'hémophilie, qui sont si difficiles à arrêter.

On peut même dire que tous les moyens hémostatiques ont été une fois ou l'autre mis à l'épreuve.

Parmi eux, quelques-uns n'ont jamais donné le moindre résultat.

Avec d'autres, on a réussi à obtenir quelques succès.

Nous allons rapidement passer en revue les plus importants avant de nous étendre plus longuement sur celui dont la sérothérapie est la base et qui est aujourd'hui le plus rationnel et certainement de beaucoup le plus actif.

Consacrons quelques mots tout d'abord au *traitement prophylactique* de la diathèse.

En premier lieu, lorsqu'on se trouve averti à temps, ce qui, nous l'avons déjà dit, n'est pas toujours le cas, tous les praticiens sont d'accord pour admettre que la maladie en question constitue par sa présence une contre-indication à toute intervention sanglante, hormis naturellement les cas d'urgence. Mais ici se place une constatation qui n'a pas échappé à la majorité des auteurs : l'abondance et la gravité des hémorragies de l'hémophilie ne sont pas

en rapport avec l'importance de l'acte opératoire. Les accidents hémophiliques les plus graves se sont produits surtout à l'occasion d'un traumatisme léger et insignifiant. Une avulsion dentaire, une cure d'ongle incarné, une incision de phlegmon, sont la source d'hémorragies souvent plus abondantes que celle qui résulte d'une laparotomie, par exemple. C'est ce qui explique l'opinion de de Bovis (*Semaine médicale*, 1905, 427), qui, à propos des métrorragies abondantes d'origine hémophilique, résistant à tout traitement local ou général, conseille l'hystérectomie. Fordyce, un des premiers historiens de l'hémophilie, avait déjà remarqué que ces malades supportent mieux la blessure de gros troncs vasculaires que les plaies superficielles. Citons l'opérée de Doutrelepont, dont la plaie de laparotomie fut le siège d'effusions sanguines au bout de quelques jours. De même, Mende signale le cas d'une petite fille qui fut vaccinée sans aucun accident ni complication et qui mourut d'hémorragie quelque temps après d'une légère plaie de la racine du nez. Ces faits, qui semblent déconcertants, ne doivent pas néanmoins permettre au chirurgien d'opérer en dehors des cas d'urgence.

Un problème de prophylaxie intéressant est soulevé par l'hémophilie chez la femme. De Bovis (*loc. cit.*) dit « que dans les familles notoirement hémophiliques on devrait déconseiller le mariage ; jusqu'ici on se bornait à l'interdire aux sujets féminins, mais il nous semble, dit-il, que la défense devrait atteindre les deux sexes. » Certains auteurs ont été encore plus loin et nous citons à titre de document curieux, la mesure proposée par Ross de tatouer le mot *blooder* (saigneur) sur les hémophiles. Nous citons également celle de Clinton, qui voudrait qu'on leur attachât une plaque d'identité afin de prévenir leur mariage !

Ce serait là, évidemment, de la bonne prophylaxie.

On peut se demander encore si, en traitant la femme enceinte, on peut prévenir la transmission du mal à la descendance. L'essai en a été fait par Mende chez une femme qui avait perdu 4 enfants d'hémorragies multiples. Elle accoucha à terme d'un enfant bien constitué qu'on put vacciner, mais qui mourut dix semaines plus tard. Un cas de Brook (1901) a été plus heureux ; une femme avait perdu deux enfants ; elle se fit traiter pendant sa troisième grossesse et accoucha à terme d'un enfant en bonne santé qui survécut.

Kehrer conseille de provoquer l'avortement chez toute femme enceinte hémophilique. De Bovis ne partage point cet avis, parce que, dit-il, « dans l'avortement, l'utérus saigne davantage et plus longtemps que dans l'accouchement normal. »

En ce qui concerne les traitements proprement dits, ils peuvent être groupés sous trois chefs :

1° *Les moyens physiques :*

La chaleur,
La compression,
L'élévation du membre,
Le tamponnement.

Ces moyens agissent tous localement.

2° *Les moyens qui agissent sur la paroi vasculaire :*

Ce sont toutes substances vaso-constrictives :

L'adrénaline.
L'antipyrine,
L'ergotine,
L'eau de Rabel,
Les acides,

3° *Les substances qui modifient la coagulabilité du sang.*

Le perchlorure de fer,
L'eau oxygénée,
La gélatine,
Les sels de chaux,
Les extraits d'organes et de tissus,
Les sérums artificiels salés et minéraux,
Les sérums animaux.

Que valent chacun de ces procédés ?

Nous allons assez brièvement nous en rendre compte par l'examen de quelques faits se rapportant à chacun d'eux. Nous serons naturellement mieux documenté quand nous arriverons au troisième groupe qui réunit les substances modificatrices de la coagulabilité du sang.

1° *Les agents physiques.* — Leur action est toujours locale.

La chaleur a été utilisée par Hayem, car vers 55° la coagulation se fait plus rapidement. Elle est indiquée et peut donner un résultat relatif en cas de métrorragie abondante, sous forme d'injection d'eau très chaude. On peut aussi, comme l'ont fait une fois Pineus et Stokel, obtenir un demi-succès en cautérisant la cavité utérine par de la vapeur d'eau surchauffée.

La compression, médiate ou immédiate, n'est pas très efficace. Cependant elle a donné un succès notoire entre les mains de Soubeyran (observation XVIII). Il faut qu'elle soit énergique pour qu'elle agisse et encore son action cesse-t-elle presque toujours dès qu'on ne comprime plus. Les auteurs qui ont appliqué des bandes compressives circulaires à la racine des membres ont vu les hémorragies se reproduire dès qu'on relâchait le garrot.

Ce procédé a cependant réussi à Chaput pour arrêter une hémorragie au niveau d'une alvéole dentaire.

Le *tamponnement* des fosses nasales a souvent été utilisé dans les épistaxis rebelles de l'hémophilie. Il peut être simplement antérieur, ou bien obturer les deux orifices de communication des fosses nasales, l'antérieur et le postérieur. Ce tamponnement peut être sec et n'utiliser que la compression, ou bien utiliser en même temps les propriétés coagulantes de certaines substances (eau oxygénée, antipyrine, sérum gélatiné). Il doit être enlevé au bout de 24 ou 48 heures au plus tard, à cause de l'infection dont il peut être le point de départ. On voit alors l'hémorragie reparaître.

2° *Substances agissant sur les parois vasculaires.* — On a essayé successivement toutes les subtances vaso-constrictives ; leur action est tout à fait infidèle :

Les solutions acides ont été autrefois fort en honneur. On a, en effet, beaucoup vanté les vertus hémostatiques des limonades tartrique, citrique et sulfurique. L'eau de Rabel est encore employée pour combattre les gastrorragies. Toutefois, leur efficacité est douteuse et leur emploi tend de plus en plus à être abandonné.

L'ergotine a une action constrictive beaucoup plus manifeste ; son action sur les fibres musculaires des parois artérielles est incontestable ; on l'utilise, soit sous forme de piqûres épidermiques, soit sous forme de potion prise à l'intérieur. Dans le cas particulier de l'hémophilie elle présente le gros inconvénient de ne pas s'adresser à l'élément pathologique, le sang lui-même. Aussi, son usage est restreint et ses succès ne sont pas nombreux.

L'antipyrine possède une action manifeste, mais présente les mêmes inconvénients que l'ergotine. Son action

constrictive et hémostatique est indubitable ; aussi est-il parfois un adjuvant utile à la compression, au tamponnement. Il peut être utilisé localement en solution aqueuse au 1/5 : des tampons imbibés de cette solution sont appliqués sur la surface saignante ; on peut l'employer aussi sous forme de lavement. Pris à l'intérieur, il perd beaucoup de son action.

L'adrénaline, extraite des capsules surrénales a la propriété de produire une vaso-constriction très intense. Employée en solution très étendue, au *dix millième,* en applications locales ou en injections hypodermiques, elle produit une anémie très marquée qui s'accompagne, comme de juste, d'hypertension. Elle a été utilisée souvent localement avec quelque succès. Toutefois, Sahli la condamne franchement, car il craint les hémorragies secondaires qui se produisent lorsque cesse son action. Ses craintes sont peut-être exagérées. En thème général, c'est un topique précieux, qu'on peut utiliser avec succès dans les hémorragies localisées (gencives, fosses nasales, plaie superficielle).

3° *Substances qui agissent sur la coagulabilité du sang.* — Elles sont les plus rationnelles, celles qui répondent le mieux aux données pathogéniques.

Le *perchlorure de fer,* longtemps employé en applications locales, a perdu beaucoup de sa faveur depuis quelques années. Par son contact avec le sang, il coagule l'albumine de ce dernier, à la suite d'une combinaison chimique complexe. Il produit au niveau de l'hémorragie une croûte noirâtre assez dure qui joue le rôle de tampon. Malheureusement son action est infidèle dans l'hémophilie. Sahli (*Sem. méd.* 1905) considère son usage comme irrationnel.

Il en est de même de *l'eau oxygénée* : son action est purement locale ; elle n'agit que dans l'hémorragie capillaire. On peut toujours l'essayer, mais en cas d'échec il faut ne pas perdre son temps et passer rapidement à une médication plus énergique.

La gélatine possède une action hémostatique très certaine. Les propriétés coagulantes ont été niées par certains auteurs, mais on sait depuis les expériences de Dastre et Flourens, qu'injectée dans les veines elle accélère la coagulation du sang. Cette substance peut donc être très utilement employée. Nombreuses sont les observations où son emploi a été couronné de succès (Toussaint, Guibal, Chaput, Tuffier etc.). On peut s'en servir de trois manières : 1° *en applications locales* : des compresses imbibées de sérum gélatiné au 1 pour 100 ou 2 pour 100 sont maintenues appliquées sur la surface saignante. - Sahli préconise cet usage, il s'en est très bien trouvé ; l'hémorragie s'arrête en général définitivement. 2° *Prise à l'intérieur* par le tube digestif, par la bouche ou le plus souvent en lavement. Par cette voie, son absorption est très complexe ; elle se transforme sûrement en une série de composés albuminoïdes dont la puissance hémostatiques est très mal connue. Néanmoins, elle a été utilisée avec succès par Marjon dans un cas d'hémorragies intestinales, nasales et buccales. 3° *Par la voie sous-cutanée* sous forme de sérum gélatiné de 1 à 5 0/0 à la dose de 20 à 250 c. c. Son action est discutée, admise par Carnot, Flourens, elle est niée par Labbé ; Sahli ne la conseille pas également. Toussaint (*Bull. Soc. de chir.*, 1907), rapporte un cas personnel plein de succès. La crainte de l'inoculation tétanique doit être écartée si on prend soin de stériliser convenablement et assez longtemps le sérum gélatiné. Dans l'hémophilie toutefois, il faut éviter autant que pos-

sible les grosses injections sous-cutanées qui peuvent être le point de départ d'hémorragies. Sahli a vu une grosse escarre se produire au niveau d'une figure.

L'influence des sels de chaux et en particulier celle du chlorure de calcium, a été mise en évidence grâce aux travaux d'Arthus. Le chlorure de calcium accélère la coagulation in vitro. L'application de ce sel en solution à 1 0/0 sur une plaie qui saigne facilite l'arrêt de l'hémorragie. Wright a montré que cette heureuse influence se manifeste également quand on absorbe le chlorure de calcium par la bouche à la dose de 4 à 6 grammes par jour. On a pu ainsi, chez des hémophiliques, arrêter des hémorragies qui avaient résisté à tout autre traitement. De nombreux chirurgiens l'ont également prescrit avec succès à titre préventif. Chaput lui doit deux succès. Les résultats ne sont pas toutefois très constants. Le chlorure de calcium peut également présenter une action inverse : si on prolonge son résultat, la coagulabilité, d'abord augmentée, diminue rapidement. Plus récemment, Boggs, Wright et Pararuore ont été amenés à conclure que le *lactate de chaux* possédait les mêmes propriétés que le chlorure ; il serait même mieux toléré. Labbé n'est pas convaincu de l'utilité de ces sels. Les travaux de Wright ont été confirmés par Chantemesse, Wolfgang et Hallemain. Mais Addis, tout récemment, ayant repris les expériences de Wright, est arrivé à un résultat tout à fait différent. Dans le service de Tuffier, à l'hôpital Beaujon, M. Saissi a refait les mêmes essais. Ses conclusions sont que « tout en admettant l'action indiscutable des sels de chaux sur la coagulation *in vitro,* il semble prématuré de dire que nous ayons actuellement à notre disposition un moyen de remédier avec certitude aux troubles de la coagulation in vivo. Il est in-

téressant de rapprocher de cette opinion celle de P.-E. Weil, qui, lui aussi, a été amené à constater que dans l'hémophilie vraie, familiale et héréditaire, le chlorure de calcium a peu d'action.

Les *extraits d'organes* ont été employés contre l'hémophilie. Le traitement *thyroïdien* paraît avoir donné de très bons résultats. « Sous son influence, des hémorragies multiples spontanées, que rien n'avait pu arrêter, ont cessé ; la santé s'est réparée et la guérison s'est maintenue. » (Labbé). Tavardier a utilisé une fois le traitement ovarien avec succès. Les extraits hépatiques ont également donné de bons résultats. Cependant, Gilbert et Carnot ont montré qu'injectés dans les veines, ils produisaient des thromboses parfois mortelles, ce qui n'a pas empêché ces auteurs de constater tout de même qu' « in vitro », l'addition d'extrait hépatique accélérait la coagulation. Cette action n'est pas spéciale au foie ; la plupart des extraits d'organes ont aussi cette propriété hémostatique ; il en est de même des sucs de tissus.

Signalons à ce propos une curieuse expérience de Morawitz et Lössen qui font arriver du sang hémophilique dans quatre capsules différentes. La première était vide : la coagulation se fit au bout de deux heures. La seconde contenait une solution de chlorure de calcium au 1/100 ; on n'observa aucune modification. La troisième renfermait 15 centigrammes de suc rénal ; la coagulation fut complète au bout d'une minute.

Enfin dans la quatrième il y avait 25 centigrammes d'une solution à 0,4 0/00 d'hirudine ; le sang resta tout à fait incoagulable.

On le voit donc : De tous ces moyens qui ont été employés avec plus ou moins de bonheur et que nous venons

d'apprécier dans un ordre d'action graduellement croissante, il est certain qu'il en est quelques-uns dont on peut retirer un bénéfice thérapeutique appréciable. Toutefois, ce bénéfice est bien plus évident lorsque c'est la sérothérapie qui entre en jeu.

Trois sortes de sérums peuvent être utilisés : le sérum artificiel, le sérum de Fleig à minéralisation complexe, les sérums d'animaux.

Le premier, en solution salée à 7 pour mille, a été utilisé non seulement dans son action tonique, reconstituante et hématopoiétique, mais aussi dans son action hémostatique. Tuffier en a obtenu de bons résultats. Hayem et Fourmeaux ont aussi relaté des faits de même ordre.

D'autre part, Fleig a éprouvé sur des chiens cette action hémostatique du sérum artificiel : au niveau d'une section musculaire franche, il obtient une hémorragie capillaire qui s'arrête lorsqu'on injecte du sérum à l'animal. Sur deux lapins, il sectionne le grand fessier, d'où hémorragie capillaire. Chez l'un, abandonné à lui-même l'hémorragie ne s'arrête qu'au bout de dix-huit minutes ; chez l'autre elle cesse une minute et demie après l'injection de 20 cmc. de sérum et trois minutes et demie après la section du muscle. Fleig en poursuivant ses expériences est arrivé à ce résultat curieux, que les doses massives de sérum empêchaient son action hémostatique.

A côté du sérum salé, Fleig a étudié l'action des *sérums à minéralisation complexe* (Ac. des Sciences 1907-1908) contenant « tous les éléments minéraux du sang dans des proportions relativement voisines de celles qui s'y trouvent normalement ». Il a comparé au point de vue hémosta-

tique les effets de l'eau salée et de son sérum complexe dont il donne la formule suivante :

Chlorure de sodium, de 6 à 8 gr.
Chlorure de potassium, de 0,2 à 0,6.
Chlorure de calcium, de 0,5 à 3 gr.
Sulfate de magnésie, de 0,2 à 0,5.
Bicarbonate de soude, de 0,5 à 1,5.
Glycérophosphate de soude, de 0,7 à 2 gr.
Glucose, de 1 à 5 gr.
Eeau q. s. p., 1 litre.

Au moyen de ce sérum, l'auteur est arrivé à ces conclusions :

Que ce liquide à formule complexe a une action hémostatique plus grande que celle de l'eau salée ;

Que l'addition à ces sérums d'une proportion de sérum sanguin augmente encore le pouvoir coagulant ;

Que le mécanisme de l'action hémostatique relève à la fois d'une augmentation de la coagulabilité du sang et de modifications vaso-motrices ;

Que ces sérums peuvent être utilisés en clinique, soit préventivement, soit curativement.

Il y a enfin les sérums d'animaux, dont l'action s'affirme de plus en plus et auxquels sont dus les plus significatifs succès du traitement par la sérothérapie.

Déjà, en 1897, Bienwald avait réussi à arrêter une hémorragie grave d'un hémophile en appliquant sur la plaie du *sang humain frais*. A la même époque Fry a rapporté trois cas d'hémophilie familiale traités avec succès par des injections sous-cutanées de sérum de cheval frais.

Les règles de cette sérothérapie ont été bien fixées par P. E. Weil. Cet auteur conseille plutôt les sérums frais

(sérum d'homme ou de cheval) en injection sous-cutanée ; l'injection intra-veineuse peut présenter certains dangers, elle peut tout de même être utilisée dans les cas où l'on veut avoir une action rapide.

On peut utiliser les sérums thérapeutiques et en particulier les sérums anti-diphtérique et anti-tétanique. A ce propos, Toussaint se demande si l'usage tellement répandu du sérum anti-tétanique dans les plaies superficielles n'a pas constitué, une sorte de traitement prophylactique à l'insu du chirurgien. Weil préfère le sérum de cheval frais à celui de bœuf qui donne souvent un accès fébrile peu de temps après l'injection.

On peut toujours d'autre part, se procurer facilement du sérum de cheval frais. Il suffit de tondre la région jugulaire du cheval, la badigeonner largement à la teinture d'iode et ponctionner la veine avec un gros trocart flambé. On fait une saignée de 50 grs. on recueille le sang dans une cuvette flambée, on laisse coaguler et on recueille le sérum qui surnage. Une injection de 10 à 12 cmc. est suffisante.

D'après Weil le sérum frais n'agit qu'au bout de 12 à 24 heures ; son action peut persister pendant 25 jours, mais va en s'affaiblissant ; l'injection faite à nouveau produit le même effet que la première fois. Schlesinger (*Sem. Méd.*, 1908, 552) vante les bons effets du sérum anti-diphtérique, mais ne conseille de renouveler l'injection qu'au bout de deux ou trois jours. Le sérum animal peut être également utilisé en applications locales.

Quant au traitement, il peut être *préventif* ou *curatif*, Weil a publié deux observations où ce traitement préventif a permis une intervention chirurgicale sans complications ultérieures.

Inversement Mauclaire a rapporté un cas personnel où

une injection préventive de 20 cent. cubes de sérum antidiphtérique n'empêcha pas un sujet de succomber à une hémorragie en nappe, à la suite de l'incision d'une parotidite suppurée. Baum a eu le même insuccès de la sérothérapie préventive chez trois malades d'une même famille dont le sang « *in vitro* » se coagulait au contact du sérum frais.

Ces insuccès prouvent que la méthode préventive n'est pas toujours sans danger. Aussi, le praticien fera-t-il sagement de ne pas trop compter sur elle, quand l'occasion pourra se présenter de l'utiliser.

Le traitement curateur s'est montré autrement efficace. Les observations sont nombreuses où son action s'est révélée particulièrement nette et fidèle ; c'est le sérum antidiphtérique qui a été le plus souvent utilisé. Nous signalons les observations heureuses de Broca, de Weil, de Wirth. Lömmel a publié aussi un succès remarquable personnel. Schlœsinger a confirmé les bons résultats de la méthode.

Il faut distinguer à cet égard l'hémophilie accidentelle et l'hémophilie familiale.

Dans la première, tout récemment encore, Weil n'avait pas eu l'occasion d'éprouver l'action curative du sérum frais. Mais nous ne doutons pas, dit-il, que cette action ne soit grande, étant donné que son efficacité est déjà acquise dans les états hémorragipares et dans toutes les hémorragies dyscrasiques.

Dans l'hémophilie familiale, son action efficace est tout à fait manifeste. Weil s'en est fort bien trouvé dans une hématurie chez un hémophile ; Guibal, de Béziers, a enregistré un succès dans un cas analogue. De plus, l'action locale de ce sérum frais a été vérifiée par Weil chez un homme qui présentait une forte hémorragie du bras. Il y

a d'ailleurs toujours avantage à utiliser, lorsque cela est possible, l'action locale du sérum en application sur les plaies, seul ou associé aux injections. L'effet hémostatique est très puissant.

Pour terminer, nous dirons que le sérum agit quelquefois bien plus vite que ne l'a indiqué P.-E. Weil : témoin le cas de Guibal où l'effet fut immédiat ou presque. Mais, même si l'action n'apparaît qu'au bout de 12, 15, 24 heures, il est en somme exceptionnel que l'état de l'hémophile soit tel qu'il ne puisse attendre ce délai, afin de laisser au sérum le temps d'agir.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Observation première

Paul-Emile Weil. — *Bulletin de la Société de chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Injection préventive de sérum sanguin

M. Broca, rapporteur, cite le cas d'un des malades de Weil, âgé de 40 ans, et qui avait eu, après l'âge de 12 ans, des accidents hémorragiques (épistaxis, grosse hémorragie par avulsion dentaire, hématurie, etc.)

Ce malade put être opéré par M. Bazy d'un phlegmon périnéphrétique et subir l'incision d'un empyème quarante-huit heures après avoir reçu dans les veines 20 cc. de sérum antidiphtérique. Le sang, anormal avant l'incision, coagulait normalement avant l'opération.

Observation II

Paul-Emile Weil. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907. Rapport par M. Broca

Injection préventive de sérum sanguin

Il s'agit d'un homme de 45 ans qui, depuis son enfance, avait des hémorragies interminables à la suite du moindre traumatisme ; la chute des dents temporaires provoqua à plusieurs reprises de grandes pertes sanguines ; des coupures mirent maintes fois son existence en danger. Le malade entre à l'hôpital Beaujon en mai 1905 pour une hémorragie gingivale durant depuis 10 jours, provoquée par l'ablation de trois molaires. Le malade

ayant été injecté le 1er août de 15 centimètres cubes de sérum bovin et possédant un sang coagulant normalement, se fait arracher sans permission, le 25 août, une nouvelle dent : il désirait porter un râtelier. Pour la première fois de sa vie, il ne se soigne pas plus qu'un homme normal, à la suite de cette opération.

Observation III

Paul-Emile Weil. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907. Rapport par M. Broca

Injection préventive de sérum humain

Un malade de M. Weil saignait douze heures chaque fois qu'il se coupait en se rasant. Le malade ne saigna que deux minutes dans les mêmes conditions, ayant reçu une injection de sérum humain.

Ce même malade, qui avait tous les mois des hémarthroses, n'en a plus eu depuis quatre mois, grâce à des injections successives.

Observation IV

Bienwald. — *Semaine Médicale* 1898, LXXXII

Application locale de sang normal

Chez un enfant hémophilique âgé de deux ans, qui présentait, au niveau d'une petite plaie de la face, une hémorragie, que la compression avec la ouate imbibée de perchlorure ne pouvait enrayer, le docteur Bienwald a employé un moyen hémostatique fort original, consistant à aspirer à l'aide d'une seringue quelques grammes de sang sur un sujet bien portant et à déposer ce liquide sur la plaie de l'enfant. En quelques minutes, le sang hétérogène se coagula dans la plaie et l'hémorragie cessa aussitôt. Ce résultat serait dû non pas tant à ce que le coagulum a agi à l'instar d'un tampon, qu'au fait que le sang étranger a fourni au sang autochtone le ferment nécessaire pour provoquer la thrombose des vaisseaux rompus.

Observation V

Paul-Emile Weil. — *Académie des Sciences*, 23 octobre 1905. — *In Semaine Médicale*, 1905, 524

Injection de sérum d'animaux

Weil soumet un hémophile à des injections intraveineuses de sérum humain (10 cc.) ou de sérum de bœuf (15 cc.). Sous l'influence de ces injections, il a observé des modifications de la coagulabilité.

Son malade a pu se faire arracher une dent sans perte sanguine, alors que tout traumatisme avait été chez lui l'occasion d'une hémorragie abondante.

Observation VI

Weil. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Injection curative de sérum combinée à des applications locales du même sérum

Le 28 janvier 1907, Weil applique chez un grand hémophile familial un cautère potassique au niveau du bras droit. Le 2 février, l'escarre du cautère se détache partiellement et cause une telle hémorragie que le lit du malade est traversé par le sang. Le 3 février, il enlève l'escarre et applique une gaze imbibée de 10 cc. de sérum antidiphtérique, vieux de deux mois. L'hémorragie s'arrête et le lendemain le pansement est remplacé par un pansement sec avec une poudre inerte. Une demi-heure après, l'hémorragie reprend et le malade, sans attendre, remplace son pansement par une compresse imbibée de sérum antidiphtérique frais. Le 5 février, le malade entre à Saint-Louis, dans le service du docteur Milian, après avoir été injecté de 10 cc. de sérum antidiphtérique frais. Depuis lors, le malade n'a plus saigné. Sa plaie, pansée tous les jours avec du sérum, n'a plus eu tendance à l'hémorragie et sa cicatrisation est à peu près terminée.

Observation VII

Wirth — *Société de Médecine interne de Vienne*, novembre 1908. In *Semaine Médicale*, 1908, 552

Injection de sérum antidiphtérique

M. Wirth présente un jeune garçon de 16 ans qui est atteint d'hémophilie depuis trois ans. La moindre cause donne lieu à d'innombrables hémorragies. Depuis plus d'un mois, le malade saigne du nez, du pharynx et des gencives. Les injections d'adrénaline n'ont eu qu'un effet relatif. Ce n'est qu'après une injection de sérum antidiphtérique que les hémorragies s'arrêtèrent complètement. Au bout de neuf jours, elles reparurent et cessèrent après une nouvelle injection dudit sérum. Il en a été de même pour une troisième reprise des hémorragies.

Observation VIII

Lommel. — Congrès Allemand de médecine interne, 1908. *In Semaine Médicale*, 1908, 199

Injection de sérum animal

J'ai constaté qu'un sérum d'animal quelconque agissait sur les hémorragies d'un hémophile : dans un cas d'hémorragies répétées chez un malade atteint de coqueluche, les injections de sérum arrêtèrent les hémorragies pendant plusieurs jours.

Observation IX

Guibal (de Béziers). — *Archives provinciales de Chirurgie*, n° 10, octobre 1909

Cette observation est un peu longue, mais comme elle est pleine d'intérêt et remarquable par « l'efficacité héroïque » de la méthode de Weil, nous n'hésitons point à la publier *in extenso* :

Le 2 août 1909 j'étais appelé par mon ami le docteur Gayrand pour opérer une hernie étranglée. Quand j'arrive, la hernie s'est

réduite spontanément. Comme le sujet est âgé de 28 ans seulement, qu'il est très vigoureux et appelé par sa profession de boulanger à soulever de lourds fardeaux, qu'il s'est toujours refusé à porter un bandage et que la hernie grossit rapidement ; comme il en souffre depuis plusieurs mois, comme, d'autre part, il habite un pays éloigné de 100 kilomètres de tout centre chirurgical, un pays montagneux où les communications sont coupées en hiver pendant plusieurs semaines, et que dans ces conditions un étranglement ultérieur pourrait être gros de dangers, il lui est proposé de saisir l'occasion et laisser faire la cure radicale. Il accepte.

L'intervention est pratiquée le lendemain matin à 7 heures, sous anesthésie locale à la stovaïne-adrénaline : hernie inguinale droite congénitale, sac arrivant au contact du testicule, collet très large, admettant trois doigts ; l'intestin grêle présente sous la séreuse de petites taches ecchymotiques dues aux tentatives modérées de taxis. Le sac est facilement libéré à la compresse sans déchirure d'aucune veine du cordon. La paroi est reconstituée en deux plans en arrière desquels le cordon est rejeté. Je n'ai à lier que les deux bouts des vaisseaux sous-cutanés abdominaux. Je remarque bien qu'il s'écoule quelques rares gouttes de sang aux points où l'aiguille a traversé l'aponévrose du grand oblique pour la réfection de la paroi et que la plaie n'est pas absolument sèche ; comme c'est du sang noir, j'examine avec soin le cordon, aucune veine n'est sûrement lésée ; les bords de la plaie suintent un peu, mais il n'y a rien à lier ; je considère que ce léger suintement provient de l'emploi de la stovaïne, je comprime à la gaze un moment, agrafes à la peau, sans drainage, et spica double fortement compressif. Je rentre chez moi. En somme, opération simple et perte de sang minime.

A 11 heures, le docteur Gayraud est appelé en hâte. Il trouve le pansement inondé de sang et les draps très souillés. Après avoir enlevé le pansement, il constate l'écoulement d'un filet de sang noir à l'angle supérieur de la plaie ; il refait le pansement avec un gros tampon au niveau de la plaie et exerce une compression énergique. A trois heures de l'après-midi, le sang inonde encore le pansement, l'alèze et les draps ; un caillot commence à soulever les agrafes et la plaie, une ecchymose en colore les bords ; t

les bourses ont déjà le volume des deux poings. Le malade éprouve de la douleur par distension de la plaie, il a soif ; le pouls qui était à 60 le matin bat à 100. Nouveau pansement très compressif et potion contenant 4 grammes de chlorure de calcium. A 3 heures du matin, le sang inonde encore le pansement et les draps ; le scrotum a le volume d'une tête d'adulte, le caillot soulevant la plaie est plus gros, la douleur est plus vive, l'agitation jette l'opéré d'un bord à l'autre du lit, le pouls est à 110, petit et dépressible, la peau et les muqueuses sont décolorées. Le docteur Gayraud refait le pansement et m'appelle dès l'ouverture du bureau de poste.

Je vois le malade à 11 heures, 28 heures après l'opération. Il présente le tableau habituel des grandes hémorragies : décoloration intense de la peau et des muqueuses, voix blanche et cassée, bourdonnements d'oreilles, soif vive, agitation, tendances syncopales, oligurie, pouls à 130, difficilement perceptible, arythmique et instable. La température axillaire est à 37°9 : cette hyperthermie est due à la résorption sanguine et non à l'infection.

Le pansement, large et épais, est tout entier imbibé de sang qui a fusé par capillarité jusque sous les reins. Ce sang est resté fluide et ne s'est pas coagulé dans la trame de la gaze ou du coton, contrairement à ce qu'on observe d'habitude. Les draps, le matelas, tout est inondé. On me montre les pièces des précédents pansements, les draps, les alèzes ; le sang est resté fluide, il ne s'est ni desséché, ni coagulé. Il est noir et poisseux. La quantité en est effrayante et la différence entre l'état pré-opératoire du sujet, qui était fort, vigoureux, sanguin, coloré, et son état actuel m'impressionne vivement.

Le scrotum s'est échappé du pansement ; il a une fois et demie la grosseur d'une tête d'adulte ; la peau est tendue, lisse, semble prête à éclater ; sa couleur est noirâtre. La verge est énorme, en battant de cloche, absolument noire, le prépuce est très boursouflé. Une large ecchymose très foncée occupe le pubis, la moitié sous-ombilicale droite du ventre, le flanc droit et couvre les dernières côtes ; elle descend sous la cuisse à un large travers de main au-dessous du pli de l'aine. La plaie est soulevée par un volumineux caillot, gros comme un poing d'adulte, qui a fait lâcher presque toutes les agrafes ; entre les bords de la plaie et ce

caillot qui les écarte, du sang noir bave en un filet fin, incessant.

On devine mon angoisse : quelle faute lourde avais-je commise? Pendant que je faisais mes préparatifs pour aller à la recherche de la source d'hémorragie, la mère du malade arrive d'un village voisin, où elle habite. Elle est convaincue d'avance qu'elle va trouver son fils mourant, sinon mort, et n'est nullement surprise de l'état lamentable dans lequel il se présente.

En apprenant que son fils venait d'être opéré, elle s'était écriée : « le malheureux, il mourra par le sang ». Maintenant, elle nous révèle la déplorable tendance aux hémorragies des membres de sa famille. Son père à elle faillit mourir d'hémorragie, une fois à la suite d'une avulsion dentaire, une autre fois par une écorchure qu'il s'était faite à la jambe sur une varice. Le frère de ce dernier, oncle de mon opéré, avait des épistaxis terribles, et deux de ses enfants saignaient interminablement après des avulsions dentaires ou au cours d'épistaxis.

La mère, elle, perdait énormément de sang au moment des règles ; dans chacune de ses trois grossesses, elle perdait du sang sans arrêt, tout le temps de la gestation ; elle reconnaissait même qu'elle était grosse à ce fait qu'elle perdait sans discontinuer. Un jour (elle était enceinte de trois mois de notre opéré), un voisin la trouva étendue dans la cuisine, sans connaissance, baignant dans le sang. Fait curieux, elle n'a jamais eu d'hémorragie grave de la délivrance. Ce qui se comprend à la rigueur, l'hémostase se faisant par la rétraction de l'utérus et non par la coagulation sanguine. Elle n'a jamais fait de fausse couche.

Chez ses trois fils, l'hémophilie est saisissante. Le plus jeune a eu de grosses épistaxis ; à la suite d'une avulsion dentaire il devint exsangue. Le cadet a souffert également d'abondantes épistaxis ; pendant qu'il était au régiment, il y a six mois, il demanda à être débarrassé d'un ongle incarné. On fit, sous anesthésie à la glace, l'ablation de la moitié de l'ongle du gros orteil : il se produisit par cette plaie insignifiante une hémorragie si grave par son abondance et sa persistance qu'on pensa le voir succomber. Les médecins militaires n'en purent venir à bout qu'en plaçant sur la jambe une bande élastique qui dut être laissée en place pendant vingt-quatre heures. Chaque fois qu'on tentait de l'enlever, à cause des douleurs qu'elle provoquait, l'hémorragie reprenait de

plus belle. Je n'ai pu savoir par quel moyen l'hémorragie avait été enfin arrêtée.

Notre opéré enfin, l'aîné des trois enfants, a eu plusieurs épistaxis rebelles, dont une fut particulièrement grave, vers l'âge de 15 ans, et le mit à mal ; une autre fois, à 20 ans, il fut rapporté chez lui inerte et presque exsangue, pour une petite plaie qu'il s'était faite avec une serpe à la base du premier espace inter-osseux de la main droite, cette plaie ne mesurait pas plus d'un centimètre de long et un demi-centimètre de profondeur.

Muni de ces renseignements, j'ai la clef du mystère et la ligne de conduite se trouve toute tracée ; je fais chercher du *sérum antidiphtérique* chez le pharmacien de l'endroit. Celui qu'on me présente est vieux de trois ans, louche et inutilisable. Pendant qu'un cycliste part en chercher de plus frais à quelque 15 kilomètres, je fais endormir le malade et j'enlève le gros caillot qui soulève les lèvres de la plaie et envoie une longue pointe dans le scrotum. Ce caillot a le volume du poing, il est noir et, recueilli dans une cuvette, il donne non du sérum mais du sang noir ; la coagulation du sang est donc imparfaite. La plaie est infiltrée de sang noirâtre. Aucun vaisseau ne donne, il n'y a rien à pincer. Dans toute l'étendue de la plaie, le sang suinte en gouttelettes très fines, se réunit en filets déliés qui se collectent aux points déclives. L'aspect est comparable à celui d'un mur humide où l'eau perle en gouttes imperceptibles. La quantité qui s'écoule est d'une cuillerée à café par minute environ. Le sang ne provient pas seulement de la plaie opératoire, mais aussi du scrotum et de l'angle supérieur de la plaie, points où le caillot, en se développant, a dilacéré la trame du tissu conjonctif. Les capillaires ainsi déchirés saignent à leur tour et on peut dire que l'hémorragie engendre l'hémorragie. Le tamponnement prolongé est sans action, de même que l'attouchement à l'eau oxygénée.

Je ne m'attarde pas aux moyens hémostatiques habituels que je sais inutiles et je passe des crins profondément à travers la peau et les muscles dans le but de capitonner la plaie opératoire ; je mets un petit drain, car l'infection du sang infiltré est à craindre. Par ce drain, le sang continue à baver désespérément.

Il est évident que l'opéré va mourir si le sérum n'agit pas rapidement.

En effet, quand il est reporté dans le lit, son état est des plus alarmants : pouls intermittent, à peine perceptible, pâleur effrayante, sueurs froides, membres glacés. J'injecte sous la peau 20 centimètres cubes de sérum de Roux, qu'on vient de porter et une grosse quantité de sérum artificiel ; pour éviter toute nouvelle perte de sang, en attendant que le sérum agisse, je fais pratiquer pendant trois heures la compression de l'aorte. Les battements en sont mous, sans force et on sent que le système artériel bat à vide.

L'effet du sérum de Roux est merveilleux. L'hémorragie ne se produit plus. Le lendemain, on refait le pansement ; seules, les gazes profondes sont souillées de sang ; pas le moindre suintement par la plaie. Nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum de Roux. Grâce à l'administration large du sérum artificiel par les voies sous-cutanée et rectale, le pouls se relève et l'état devient meilleur. Pendant trois jours, il ne s'écoule pas une goutte de sang. Le seul fait à signaler, dans cet intervalle, est l'existence d'une hyperthermie considérable, 38° le matin, 39°5 le soir, due à la résorption sanguine, car la plaie est indolore, a bon aspect et ne suppure pas. Le scrotum, que j'ai largement incisé pour le drainage, se rétracte rapidement. Le 6 au soir le pouls est à 49, assez fort et bien frappé ; le malade s'alimente et ses forces reviennent à vue d'œil.

Le 7 août, trois jours après le traitement sérothérapique, on trouve, le matin, un peu de sang dans le pansement ; le soir, la quantité a augmenté ; le 8, au matin, le saignement est plus abondant ; l'après-midi, il faut refaire le pansement qui est complètement imbibé et a taché les draps. Il est évident que l'hémorragie devient rapidement croissante ; elle n'a pas encore tout à fait la gravité d'il y a trois jours, mais elle va bientôt l'atteindre. Le pouls, qui s'était amélioré, redevient petit et bat entre 100 et 110. Le malade reperd ses couleurs qui revenaient ; il est agité, ses forces diminuent. L'entourage s'inquiète, craignant de le voir retomber dans l'état lamentable où il se trouvait il y a trois jours.

Je suis appelé de nouveau. Il est évident que si le sérum de Roux a agi sur la coagulation avec une rapidité admirable, son action est actuellement épuisée. Ce peu de durée de son action ne peut être attribuable qu'à la vieillesse du sérum : sa prépara-

tion remontait, en effet, à onze mois, aussi ne l'avais-je utilisé qu'avec crainte et sans grande confiance. J'étais prêt, d'ailleurs, à recourir à du sérum frais de lapin ou de cheval, si le sérum de Roux s'était montré inefficace.

C'est à du sérum frais que je décide maintenant de demander la guérison. Le 8, au soir, je saigne aseptiquement deux lapins ; la coagulation du sang ainsi recueilli met si longtemps à se produire que, malgré mon impatience, le sérum ne peut être prélevé et injecté que le lendemain matin. J'injecte 20 centimètres cubes et je m'attends à un effet aussi rapide qu'avec le sérum de Roux. On patiente en vain pendant vingt-quatre heures ; le résultat est absolument nul. Dans la journée du 9, il faut refaire deux fois le pansement. Le saignement est continu ; il est sans doute un peu moins abondant qu'aussitôt après l'opération, mais il affaiblit visiblement le patient par sa persistance.

Sur mon conseil, le docteur Gayraud fait saigner aseptiquement un jeune cheval et en injecte, le 10 au matin, le sérum (20 cent. cubes) sous la peau. L'effet est instantané ; l'hémorragie cesse pour ne plus se reproduire et, à partir de cet instant, on ne trouve plus une goutte de sang dans le pansement.

Les *suites* sont simples ; la plaie suppure vers le dixième jour, ce qui s'explique par les nombreux pansements et par l'indocilité du sujet. Un mois après l'opération, il était guéri et se levait.

Observation X

M. Broca. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 20 mars 1907

Injection de sérum antidiphtérique

Un jeune garçon hémophile, saignant depuis deux jours, est amené dans le service de M. Broca. Le malade avait perdu du sang au point d'être blanc comme un linge, après chute d'une dent de lait. Le professeur fait mettre dans l'alvéole du malade un tampon imbibé de sérum antidiphtérique. Il lui fait sous la peau une injection de 20 centimètres cubes du même sérum, puis dans le rectum une autre injection d'un demi-litre d'eau salée à 7 p. 1000, et depuis, le malade n'a plus perdu une seule goutte de sang.

Observation XI

De Rouville. — Congrès français de chirurgie, 1908. *In Semaine médicale*, 1908. 491

Injection de sérum à minéralisation complexe

Chez une vierge hémophile, qui avait déjà été traitée avec succès par le curettage pour des métrorragies, j'ai appliqué avec M. Fleig un traitement nouveau, par des injections veineuses de sérum artificiel à minéralisation complexe et à fer insoluble ; cinq injections à 500 grammes de ce sérum ont amené une suppression complète des métrorragies, une amélioration rapide de l'état général et le retour progressif du taux des globules rouges à la normale chez cette malade, qui était dans un état d'anémie profonde avant le début de ce traitement.

Observation XII

Tuffier. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Injection de *sérum artificiel*

Ce maître cite le cas d'un malade qu'il opéra, quelque dix ans avant, avec le professeur Albert Robin. C'était un jeune homme, d'une douzaine d'années, hémophile, qui avait fait, à la suite d'une chute sur la région fessière, un énorme hématome, profond et infecté.

Pendant vingt-quatre heures avant l'incision, il subit des injections de *sérum artificiel*, et ce traitement fut prolongé pendant plusieurs jours. Le malade n'eut aucune hémorragie de par ces incisions profondes et ces pansements.

Observation XIII

Tuffier. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1910

Injection de sérum artificiel

Jeune fille de seize ans, hémophile de longue date, ainsi qu'en témoignaient les hémorragies abondantes qui accompagnaient les coupures qu'elle avait pu se faire. M. Tuffier l'opéra, dit-il, très

simplement et sa plaie, après l'opération, fut le siège d'un écoulement sanguin en nappe, qui ne céda qu'à une injection sous-cutanée de 800 grammes de sérum artificiel. Les injections furent continuées pendant cinq jours à 400 grammes par jour et les pansements se firent sans encombre. Mais au huitième jour, un léger suintement reparut. Le traitement fut repris pendant une semaine et la malade a parfaitement guéri.

Observation XIV

M. Toussaint. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 13 mars 1907

Injection de sérum artificiel gélatiné

Il s'agit d'un grand et vigoureux soldat d'infanterie, entré dans le service du docteur Toussaint, à l'hôpital de Saint-Mihiel, le 17 décembre 1902.

Le malade est entré pour être opéré d'une hernie inguinale dont il était atteint depuis 8 ans.

Au cours de l'opération, avant d'abandonner le moignon, on constate que la surface de section est restée bien exsangue.

Cependant l'opéré a une nuit agitée, délirante, avec vomissements bilieux, du ténesme vésical et rectal.

Le lendemain, à 8 heures du matin, il est à peine reconnaissable, car il présente tous les signes d'une anémie suraiguë, avec voix blanche et éteinte. Aussitôt transporté à la salle d'opération, on fait une hernio-laparotomie pour inspecter le moignon épiploïque remonté haut : la ligature en soie n'a pas bougé, mais le grand épiploon a une teinte lavée, exsangue, sur laquelle tranchent de petites ecchymoses, disséminées, formant un persillé hémorragique, comme une fine mosaïque. On retire de la cavité pelvienne une masse de sang grumeleux, mal coagulé, d'environ 1200 grammes.

A ce moment, l'état général du malade est des plus alarmants ; il semble désespéré, il y a syncope.

On lave le péritoine avec 2 litres de sérum artificiel à 45 degrés, on draine, on applique un bandage de corps fortement compressif.

Pendant la journée, injection hypodermique de 1.200 grammes

de sérum *artificiel,* renfermant 60 centigrammes *d'ergotine,* puis de 100 grammes d'une solution stérilisée de *gélatine* à 5 p. 100 et enfin de 100 grammes de cette même solution à travers les drains, dans la cavité péritonéale. Ce traitement est continué pendant huit jours consécutifs, au bout desquels les drains sont retirés.

Six semaines plus tard, l'opéré pouvait se rendre en congé de convalescence dans sa famille, à Châteaudun.

Le docteur Toussaint ajoute que le père de l'opéré lui apprit que ses sept enfants étaient hémophiliques, que leur mère avait failli mourir en les mettant au monde, et que ses filles surtout étaient atteintes d'épistaxis qui les mettaient parfois en danger de mort.

Observation XV

Dejage. — Médecine moderne 1897, *In* thèse Dommartin, Paris, 1903

Hémostase par extrait d'organe

Une dame O..., est atteinte depuis deux ans d'une hémophilie qui l'a réduite à un excessif état d'anémie. Le facies est exsangue, les muqueuses absolument décolorées, les gencives saignent abondamment au moindre attouchement ; les bras, les jambes, le corps sont couverts de taches de purpura.

A chaque époque menstruelle, le sang s'écoule avec une abondance inquiétante pendant 12, 14 jours.

Comme traitement, elle a essayé tous les hémostatiques, des injections répétées d'ergotine n'ont rien fait, et les hémorragies ont continué avec profusion, anémiant de plus en plus la malade.

Des capsules de corps thyroïde furent essayées, trois par jour régulièrement, à partir du 5 octobre ; le 12, les règles parurent, mais au lieu de perdre pendant 12 jours du sang comme d'habitude, la malade n'en perdit que 4 jours. Puis, le 27 octobre, les hémorragies par les gencives disparurent ainsi que les taches purpuriques. La coloration du visage revint progressivement. Il ne subsista que quelques légères palpitations.

Observation XVI

(Inédite)

Due à la bienveillance de M. Soubeyran, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Montpellier

Emploi du perchlorure de fer

Il s'agit d'un jeune homme de 19 ans, ayant subi l'ablation de la première grosse molaire supérieure droite. Au moment où je le vois, une hémorragie ayant pour siège la plaie dentaire, dure depuis deux jours.

Je mets en place l'appareil compresseur de Magitot avec de la cire moulée sur la cavité dentaire ; l'hémorragie continue malgré cela. Je ne réussis à l'arrêter que par une application de perchlorure de fer.

Observation XVII

Guibal (de Béziers). — *Archives provinciales de Chirurgie*, n° 10, octobre 1910

Compression et perchlorure de fer

Il s'agissait d'une jeune fille de 20 ans, opérée pour un kyste intraligamentaire, du volume des deux poings. L'opération avait été aisée. Les suites furent déplorables ; dans l'après-midi, des signes d'hémorragie interne devinrent manifestes. Le ventre ouvert de nouveau, on le trouve rempli de sang noir provenant non du pédicule resté en bon état et ne présentant pas trace de suintement, mais des points de la suture péritonéale qui laisse filtrer le sang en gouttelettes très fines, presque invisibles. On tamponne et on fait des attouchements au perchlorure de fer. Mais cette thérapeutique reste inactive et, malgré des injections de sérum artificiel, la malade succombe le lendemain, moins de 24 heures après l'opération, véritablement saignée à blanc.

La mère déclara que sa fille avait souvent des saignements de nez qui duraient longtemps et lui faisaient perdre beaucoup de sang. C'était donc une hémophile.

Observation XVIII

(Inédite)

Due à la bienveillance de M. Soubeyran, professeur-agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier

Compression mécanique

En 1906, M. Soubeyran est appelé auprès d'un enfant de cinq ans, de Murviel, qui s'est mordu la face interne de la lèvre inférieure : une hémorragie abondante et persistante s'est déclarée.

Déjà, l'année précédente, en 1905, pareille mésaventure était arrivée, et comme l'enfant avait aussi beaucoup saigné, plusieurs chirurgiens avaient été consultés. L'un d'eux avait cautérisé la plaie du jeune malade au thermo ; un autre avait employé pour cela le nitrate d'argent ; un troisième, le perchlorure de fer.

Rien n'avait réussi qu'une suture de la muqueuse.

M. Soubeyran fait une suture avec une fine aiguille et du catgut, pensant que cette intervention réussirait comme l'année précédente, à arrêter l'hémorragie.

Le lendemain, l'enfant est amené chez lui, pâle, affaibli, avec la bouche pleine de sang et de caillots. La muqueuse est légèrement ulcérée au niveau des points de suture et le sang coule lentement dans la bouche. M. Soubeyran utilise un compresseur à vis et à deux branches parallèles (appareil redresseur de la cloison nasale). Il place un morceau de gaze dans la bouche sur la plaie muqueuse. Il met par dessus une des branches du compresseur, tandis que l'autre appuie en dehors sur la peau de la lèvre ; le pas-de-vis est serré, l'appareil est soutenu par une bande de gaze faisant le tour de la face. Et l'hémorragie finit par s'arrêter.

Observation XIX

(Résumé)

Guibal (de Béziers). — *Archives provinciales de Chirurgie*, n° 10, octobre 1909

Compression et sérum gélatiné

Femme de 40 ans, opérée d'un kyste de la glande de Bartholin, de la grosseur d'un œuf de poule. Opération facile et sans incident.

Six heures plus tard, la malade est pâle et agitée, le pouls rapide, le pansement inondé de sang. Le chirurgien prévenu trouve sous la grosse lèvre un caillot du volume du poing. De plus, le haut de la cuisse, l'aine, le pubis, sont colorés par une ecchymose très foncée.

Les fils enlevés, le caillot supprimé, un lavage à l'eau oxygénée est fait ; les ligatures ont tenu, aucun vaisseau ne donne, mais toute la plaie est le siège d'un suintement qui donne environ une cuillerée à café de sang par minute.

Le tamponnement, l'eau oxygénée pure, l'antipyrine demeurent sans effet.

La malade reçoit alors une injection d'ergotine et une injection de *sérum gélatiné* (250 gr. à 5 p. 100). Au préalable, sa plaie a été de nouveau tamponnée avec des *compresses imbibées de sérum gélatiné*. L'hémorragie s'arrête définitivement.

Cette malade apprit au chirurgien qu'elle était hémophile.

Observation XX

Duany-Soler. — *Poitou Médical*, séance du 2 mars 1899.
In thèse Dommartin, Paris 1903, n° 292

Efficacité de l'antipyrine

Eugène M.... 3 ans. Jusqu'à deux ans, santé excellente ; depuis épistaxis nombreuses, sans provocation et sous le moindre prétexte. Il y a quelques semaines, hémorragie gingivale assez abondante, sang rouge paraissant artériel et coagulable. Une solution concentrée d'antipyrine est l'hémostatique qui m'a le mieux réussi jusqu'à présent.

Antécédents. — Parents bien portants, mais une sœur et la grand'mère hémophilique, celle-ci jusqu'à la puberté ; depuis, santé parfaite, actuellement 72 ans.

Cette observation suit la règle générale : l'affection saute souvent une génération.

Observation XXI

Chaput. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Injection d'eau oxygénée et d'antipyrine

Il s'agissait ici d'une femme atteinte de prolapsus grave. On lui fait subir une hystérectomie abdominale.

L'auteur ajoute : « Quoique l'hémostase eût été faite soigneusement, la malade présenta, quelques heures après l'opération, une hémorragie grave qui s'arrêta assez facilement avec les *injections d'eau oxygénée* et d'*antipyrine*. J'appris alors que la malade était hémophile antérieurement. Mon opérée présenta de la septicémie développée au niveau des caillots et succomba. »

Observation XXII

Wright. — *In* The Lancet 1896

Hémostase par chlorure de calcium

Enfant de 9 ans, atteint d'hémophilie grave.

Examen du sang le 13 avril 1894 : coagulation après plus de 54 minutes. On donne deux grammes de chlorure de calcium en potion, le 14 avril ; la coagulation se fait en 13 minutes 1/2.

Le 28 septembre 1894, la coagulation se fait en moins de 14 minutes. On donne 6 grammes de chlorure de calcium, le 29 septembre ; la coagulation se fait en 6 minutes 3/4. L'état général du malade s'était amélioré.

Le même traitement institué auprès du frère du petit malade, également hémophilique, a donné les mêmes résultats, moins accentués.

Observation XXIII

Docteur C.-E. Wallis. — *Semaine Médicale*, 1902, n° 20

Action préventive du chlorure de calcium

Le docteur Wallis, assistant de chirurgie dentaire au King's Collège Hospital de Londres, a eu l'occasion d'observer une femme de 25 ans présentant la diathèse hémorragique et chez laquelle

l'extraction d'une dent provoqua un écoulement sanguin qui dura 36 heures. Comme la dentition de cette patiente se trouvait dans un très mauvais état et que l'avulsion de toutes les dents cariées s'imposait pour éviter des troubles dyspeptiques auxquels était sujette cette femme, notre confrère se demanda si l'on ne pourrait pas, pour éviter des hémorragies considérables, augmenter au préalable la coagulabilité du sang en ayant recours pendant une huitaine de jours à l'emploi du chlorure de calcium à faibles doses.

Au bout de ce laps de temps, M. Wallis pus extraire une incisive sans avoir à enregistrer un écoulement notable de sang. On continua, dans la suite, l'usage du médicament et on put de la sorte extraire, en plusieurs séances, tous les chicots, sans qu'il se produisît une hémorragie tant soit peu considérable.

Depuis lors, le docteur Wallis a observé un autre cas analogue, où le chlorure de calcium a donné les mêmes résultats.

Observation XXIV

Perry. — *Journal Américain de Médecine*, mars 1897
In thèse Dommartin, Paris 1903

Hémostase par chlorure de calcium

Un hémophilique de 20 ans est menacé de collapsus prochain, après une hémorragie consécutive au débridement d'un abcès dentaire. On administra toutes les 4 heures 1 gr. 30 de chlorure de calcium et l'hémorragie s'arrêta par formation de caillot.

Observation XXV

Chaput. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Tamponnement combiné au chlorure de calcium

Chaput cite un jeune ouvrier, qui s'était blessé au niveau du premier espace interosseux de la main ; il présenta, les jours suivants, une série d'hémorragies récidivantes, qui furent arrêtées facilement en débridant la plaie et en la tamponnant avec de l'éponge vraie saupoudée de peroxyde de zinc. Le tamponnement

arrêta très bien l'hémorragie, mais quand ce dernier fut enlevé deux jours plus tard, l'hémorragie se reproduisit.

M. Chaput recommença le tamponnement et trois fois l'hémorragie reparut à l'ablation du tampon. L'auteur ne parvint à arrêter définitivement le sang qu'en imbibant les fragments d'éponges d'une solution de chlorure de calcium et en administrant cette substance à l'intérieur.

Observation XXVI

Chaput. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Tamponnement combiné au chlorure de calcium

« Ce cas, dit Chaput, est relatif à un jeune sujet à qui mon interne pratiqua une cure radicale d'hydrocèle ; il se produisit les jours suivants d'abord un hématome des bourses et ensuite des hémorragies récidivantes avec une infection septique grave. J'énucléai le testicule hors des bourses, j'évacuai les caillots et je tamponnai la cavité avec des mèches imbibées de chlorure de calcium ; j'administrai du chlorure à l'intérieur et les choses rentrèrent dans l'ordre. Ce malade était un hémophile avéré et saignait abondamment à la moindre piqûre.

Observation XXVII

Chaput. — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, séance du 6 mars 1907

Compression et tamponnement

« Dans un premier cas, rapporte cet auteur, il s'agissait d'un jeune étudiant en médecine de 25 ans, hémophile avéré, qui s'était fait enlever une dent ; il avait eu une série d'hémorragies des plus graves pour lesquelles son père, médecin, avait employé les moyens les plus variés : amadou, perchlorure de fer, thermo-cautère. Le malade était dans un état des plus sérieux lorsque je le vis. J'introduisis dans l'alvéole une petite boulette d'éponge vraie saupoudrée d'iodoforme et je recommandai au blessé de maintenir la compression avec un bandeau. L'hémorragie fut définitivement arrêtée. »

CONCLUSIONS

De tout ce qui précède, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

I. — L'hémophilie n'est pas une maladie unique ; c'est un syndrome dû à une altération du sang avec modification de sa coagulabilité.

II. — Le traitement pathogénique est le seul rationnel ; s'adressant à la lésion, il a le plus de chance d'être actif.

III. — Ce traitement est constitué par la sérothérapie. Le sérum peut être frais (sérum animal (de cheval), sérum humain) ou bien préparé (sérum antidiphtérique, antitétanique, etc.). Il est administré sous forme d'injections sous-cutanées, d'injections intra-veineuses, ou bien d'applications locales. Ces dernières sont les moins actives.

IV. — Le traitement sérothérapique peut être utilisé dans un but préventif et dans un but curateur. Il doit être renouvelé, car son action va en s'affaiblissant pour disparaître au bout de quelques jours.

V. — Les substances vaso-constrictives (antipyrine, adrénaline, etc.) et coagulantes (chlorure de calcium, gélatine, etc.) peuvent constituer un traitement adjuvant donnant parfois quelques succès.

CHAPITRE VII

BIBLIOGRAPHIE

Addis. — The coagulation of the blood in man. Quarterly Journal of Experimental Physiology., 1908, vol. 1, n° 4.

— The ineffectivinem of calcium salts. British medical Journal, 24 avril 1909.

Albertoni. — Studi clinici sulli affezioni emorragiche. Bull. d. Sc. med. di Bologna, 1893, IV, 563.

Bailey. — Hemophilia ; a family of bleeders. Progress. Louisville, 1887-1888, II, 495.

Barbett. — Case of hœmophilia treated by the administration of lime. M. J. Melbourne, 1895, 340.

Beebe. — Hœmophilia and surgical operations. Medical Standard Chicago, 1891, 125

Benedict. — Hœmophilia. South. Deut J. Atlanta, 1890, IX, 133.

Bienwald. — Ein Fall von Hœmophilie. Deutsch. Med. Wochensch, 1897, XXIII, 28.

— Arrêt de l'hémorragie hémophilique par application locale de sang provenant de sujet sain. Semaine Médicale, 1897, p. LXXXII.

Brook. — The Lancet, 20 avril 1901, 1142.

— Traitement de l'hémophilie. British Med. Jour , 1901, 957.

Brissot. — L'adrénaline. Thèse de Paris, 1903.

Broca. — Hémophilie rénale et hémorragie rénale sans lésion connue. Annales des maladies des org. genito-urin. Paris, 1894, 881.

— Rapport à la Société de Chirurgie, 6 mars 1907.

Cadet de Gassicourt. — France Médicale, 1876.

Castan. — Hémophilie. Montpellier Médical, 1869.

Caw. — Hœmophilia ; its causes, symptomes and treatment. Dublin J. M. Sc., 1886, 507.

Chauffard. — Hémophilie avec stigmates télangiectasiques. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit., Paris, 1896, 352.

Cheyne. — Knee disease in a hœmophilie. Clin. J. London, 1901, XVII, 402.

Cochrane. — The Lancet, 1842, 147.

Cohen. — Ein Fall Von Hœmophilie. Munchen. Med. Wochenschrift, 1890, XXXVII, 209.

Combemale — Sur l'hémophilie. Echo Méd. du Nord, Lille, 1897, I, 455.

— Un cas d'hématurie chez un hémophilique. Echo Méd. du Nord, 1897, I, 121.

Combemale et Gandier. — L'opothérapie thyroïdienne dans les accidents hémophiliques. Echo Méd. du Nord, 1898, II, 198.

Comby. — Art. hémophilie in Maladies des Enfants.

Comby. — Hémophilie chez une fillette de onze mois. Soc. méd. des Hôpit. de Paris, 1896, p 558.

Coste. — Contribution à l'étude de l'hémophilie. Thèse Paris, 1900, n° 442.

Chéron. — Gazette des Hôpitaux, 1893.

Chazan. — Centralbl. fur Gynäkol., 1889.

Camus et Gley. — Arch. de Physiologie, 1897, IX, p. 772.

Clifford. — Journal med. Amer. Association, 13 mars 1897.

Chaput. — Bull. Soc. Chirurg. 1907, 6 mars, 269.

Carrière. — Hémophilie. Congrès français de Médecine, 1907. Compte rendu, in Presse médicale 1907, 664.

Dance. — Treatment of hœmophilia. British med. Jour. London 1899, p. 339.

Darblades. — De l'hémophilie. Thèse Paris, 1863.

Defage. — Un cas d'hémophilie traité avec succès par le corps thyroïde. Médecine moderne, 1897, n° 96, 764.

Delezenne. — Note sur un cas d'hémophilie hystérique. Bull. méd. du Nord, 1891, XXX, 541.

Delmas. — Hémophilie. Journal de méd. de Bordeaux, 1868, 455.

Dequevauvilliers. — De la disposition aux hémorragies et des soins au moyen desquels on peut la prévenir. Thèse Paris, 1844.

Duany-Soler. — Observation d'hémophilie. Bull. soc. méd. chir. de la Rochelle, 1891, 57.

De Rouville. — Congrès français de chirurgie, 1908 Compte rendu in Sem. med. 1908, 491.

De Bovis. — De l'hémophilie chez la femme. Sem. méd. 1905, 421.

Dommartin. — Contribution à l'étude de l'hémophilie. Thèse de Paris, 1903, 292.

Eagle — Hœmophilia. Brit. med. Journal, 1888, 531.

Eymery — Quelques cas de mort subite chez les hémophiles. Mem. et Bull. de la Soc. de méd. et chir. Bordeaux, 1886.

Fabrice de Hilden (cite par Dequevauvilliers).

Fisher. — Zur Kenntniss der Hœmophilia. Thèse Munich, 1889.

Forselles. — Centrabl. fur chirurg , 1896, 19.

Fordyce. — Fragmenta chirurgica. Londres, 1784.

Fritz. — De l'hémophilie. Archives de médecine, 1863, 591.

Fry. — The successful treatment of hæmophelia by the injection of sérum. Med. Record, New-York, 1898, 131.

Fussell. — Two cases of hœmophilia. British med. Jour., 1898, 12.

Falta. — Congrès allemand de Méd. Interne, in Semaine Méd., 1908, 199.

Fourmeaux. — Des injections sous-cutanées massives des solutions salines. Thèse de Paris, 1896.

Faney. — Du traitement des hémorragies par le sérum salé. Thèse Paris, 1896.

Fleig. — Les sérums artificiels à minéralisation complète ; leurs effets après les hémorragies. Comptes rend. Ac. des Sc , 1er juillet 1907, in Sem. Méd., 1907, 334.

— Les effets comparés des transfusions d'eau salée pure et des sérums à minéralisation complète, dans les hémorragies (Soc. de Biologie) in Sem. Méd., 1907, 347.

— Action comparée de l'eau salée et des sérums artificiels à minéralisation complète sur le sang et la circulation. C. R. Ac. des Sc., 25 mai 1908 (in Sem. Med. 1908, 273.)

— Effets physiologiques des eaux minérales en tant que sérums artificiels. C. R. Académie des Sciences, 1807.

Gabel — Wiener Medec. Wochenschrift, XLIX, 1899, 63.

Gayet. — Gazette hebdomadaire de Médecine, Paris 1895, 258.

Gilbert et Lereboullet. — Note additionnelle sur la cholémie familiale à forme hémorragique. Soc. Méd. des Hôpit., 27 décembre 1901.

Gintrac. — Article hémophilie in Dictionnaire Jaccoud, 1873, 363.

Giraudeau. — Hémophilie. Thèse Paris, 1866.

Glass. — Zur Aetiologie und Terapie der Bluter krankheit und Verwandter Zustände. Allg. Med. Zeitg, Berlin 1892, 653.

Gobinet. — Le chlorure de calcium dans les hémorragies. Thèse, Paris 1902, 477.

Grandidier. — Die Hœmophilie, Leipzig, 1855.

Guibal. — L'hémophilie en chirurgie. Arch. prov. de Chir. octob. 1908.

Gley. — Action de la gélatine décalcifiée sur la coagulation du sang. Bull. Soc. Biol. 1903, 464.

Grenaudier. — Contribution à l'étude de l'hémophilie. Thèse Paris, 1882.

Grundbaum. — British Med. Jour. 1900, II, 1308.

Hahn. — Nierenblutung bei Hœmophilie durch gelatine geheilt. Munch. Med. Wochens , 1900, 1459.

Hayem. — Leçons sur les modifications du sang, Paris 1882.

— Du sang et ses altérations pathologiques, 1890.

— Sur un cas de diathèse hémorragique. Bull. et mémoires Soc. Méd. des Hôpitaux, Paris 1891, 389.

Heymann. — Über einer Fall von Hœmophilie mit erfolgreicher auwendung der Gelatineinjektion. Zahnaertzl. med. Hamb. 1899, XIII, 81.

— Munchener medec. Wochensch. 1899, 1109.

Hibbs. — The Lancet, 1900, 1446.

Imbert. — Hématurie hémophilique. Assoc. franç. d'urolog., 1899, IV, 120.

Jones — Liquor. thyroïdée in Hœmophilia. British med. Journal. 1900, II, 1375.

Klein. — Beitrage zur Bluterkrankheit. Deutsch med wochen 1900, XXVI, 390.

Klemperer. — Über Nierenblutungen bei gesunden Nieren. Deutsch. med. Wochenschr., 1897, 129.

König. — Berliner klin. Wochenschr., 1891, 974.

Kehrer. — Die Hœmophilia beim weiblichen Geschlechte Arch. f. Gynäkol, 1872, X, 2.

Kinnicut. — Soc. Pratic. New-York, 7 avril 1905.

Launay. — Contribution à l'étude des arthropathies et des hématomes chez les hémophiles. Thèse Paris, 1899, 66.

Laur. — Beitrag zur Hœmophilia, 1895.

Lebert. — Recherches sur les causes, les symptômes et le traitement des hémorragies constitutionnelles. Arch. génér. de méd. 1837, XV, 36.

Lenoble. — Contribution à l'étude clinique du sang. Caractères séméiologiques du caillot et du sérum. Thèse Paris, 1898, n° 186.

Lermoyez. — Un grand médicament de l'avenir. Presse Méd. 1902.

Leyenstone. — Sur le traitement de l'hémophilie. British Med. Journ., 1901, I, 1009.

Lion. — Article hémophilie du Traité de Brouardel et Gilbert.

Labbé. — Rapport au Congrès de Médecine 1907 : L'hémophilie, traitement et pathogénie. Compte-rendu *in* Presse Médicale, 1907.

Lossen. — Une famille d'hémophiles. Deutsch. Zeitsch. fur Med. 1905, LXXVI, 1, *in* Sem. Méd., 1905, 125.

Marcu. — Quelques considérations sur l'hémophilie. Thèse Paris, 1892, 4.

Morawitz. — Congrès allemand de méd. interne, 1908.

Meynet. — Des arthropathies hémophiliques. Thèse Lyon, 1896.

Milian. — Technique pour l'étude clinique de la coagulation du sang. Soc. Méd. des Hôpit., 1901, 5 juillet.

Merklen. — Société Méd. des Hôpitaux, 1890.

Marjon. — Société méd. des Hôpitaux, 1909.

Marès. — De l'hémostase par les sérums artificiels. Th. Montpellier.

Milligan. — Supra renal extract as an hœmostatic in hœmophilia. British med. Journ. 1902, I, 266.

Morawitz et Lossen. — Arch. f. kl. med. 1908, *in* Sem. méd. 1908, 603.

Nash. — A case of hœmophilia. Brit. M. J., 1898, I, 883.

Neumann. — Ein Beitrag zur kentniss der Hœmophilie. Prag. Med. Wochens., 1900, XXV, 457.

Nichols. — The hœmostatic use of Gelatine ; with report of a case treated by gelatin, with recovery. Med. News, N.-Y., 1899, 705.

Osborne. — Arch. génér. de méd., 1835.

Perry. — The treatment of hemophilia with chlored calcium, with report of a case. J. A. M. A., Chicago 1897, 492.

Poncet. — Observation d'hémophilie. Lyon méd. 1871, 785.

Pick. — Congrès allemand de Méd. interne, 1908, *in* Sem. méd. 1908, 129.

Peters. — Centralbl. fur gynäkol., 9 juillet 1904.

Pélissard et Beuhamou. — Presse Méd. 1906, 614.

Recht. — Métrorragies chez une vierge hémophilique. Bull. Soc. Anat. de Paris, 1893, 207.

Rescœl. — Quelques pages sur l'hémophilie, thèse Paris, 1861.

Rochard. — Article Hémophilie, *in* Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales.

Ross. — Un cas d'hémophilie. British Med. S., 1898, I, 883.

Royds. — Sur le traitement de l'hémophilie. Brit. med. Jour., 1900, II, 1375.

Ruyssen. — Un cas d'hématurie chez un hémophile. Echo méd. du Nord, 1897, 121.

Sabrazès et Cabannes. — Arthropathies des hémophiles. Gaz. hebdom. des Sc. Méd. de Bordeaux, oct. 1898.

Scheffer. — Un cas de maladie de Werloff. Hémophilie, traitement par la médication thyroïdienne. Arch. de méd. et de pharm. milit. de Paris, 1901, 246.

Schaw. — A case of hemophilia with joints lesions. Bristol medical chirurg. Journal, 1897, 240.

Siddals. — The treatment of hœmophilia. Brit. med. Journal, 1899, I, 531.

Siffre. — Note sur l'hémophilie dans l'avulsion dentaire. Revue Odont. Paris, 1897, XVI, 161.

Simon. — Recherches sur l'hémophilie. Thèse Paris, 1874.

Sympson. — A note of hemophilia ; its treatment by red bone marrow and by the continuous administration of chlorure of calcium. The Lancet, 1899, I, 1289.

Schwalbe. — Congrès allemand méd interne, 1908, in Sem. méd., 199.

Schlesinger. — Société méd. interne de Vienne, nov. 1908. In Sem. méd., 1908, 552.

Sahli. — Sur la matière de l'hémophilie. Zeitschr. fur klin. Med. 1905, LVI, 3-4. In Sem. méd., 1905, 353.

Trémollières. — Au point de vue thérapeutique des coagulants du sang. Thèse Paris, 1898, 423.

— Société de Chirurgie, 6 nov. 1910, n° 35. Sur l'hémophilie.

Vaquez. — Les médications hémostatiques. Presse médicale, 1900, 399.

Villard. — Des maladies hémophiliques. Marseille méd, 1897, 581.

Villemin. — L'hémophilie. Gaz. des malad. infant., 1900, 25.

Wallis. — Emploi du chlorure de calcium pour éviter les hémorragies consécutives à l'avulsion des dents. Semaine méd., 1902, 168.

Weil (P.-E.). — Etude du sang dans un cas d'hémophilie. Acad. des Sc., 16 octob. 1905. In Sem. méd., 1905, 500.

— Sérothérapie de l'hémophilie. Acad. des Sc., 30 oct. 1905. Sem. méd., 1905, 524.

— Recherches cliniques et physiopathologiques sur l'hémophilie. Bull. Soc. méd. des Hôpitaux, nov. 1906.

— L'hémostase chez les hémophiles. Bull. de la Soc. de Chir., 1907, 162.

— Société de Biologie, 6 déc. 1906.

— Injection de sérum sanguin frais dans les états hémorragiques. Bull. Soc. méd. Hôpit., 18 janv. 1907.

Wirth. — Société méd. interne de Vienne, nov. 1908. In Sem. méd., 1908, 552.

Wislow. — Deux observations d'extraction de dent suivie d'hémorragie mortelle. Lancet, oct. 1880.

Wright. — Upon a new styptic and upon the possibility of increasing the coagulability of the blood in the vessels in case of hœmophilia. British med. Journ., 1891, II, 1306.

— Effets hémostatiques des solutions salées. Brit. med. Journ., 19 déc. 1891.

— A note of preparation and employment of physiological styptics. The Lancet, 1893, 435.

— Contribution to the study of the coagulation of the blood. J. of Pathol. and Bacter., 1893, 434.

— Effects of the administration of calcium salts hœmo in hématophilia. British med. Journ., 1894, II, 57.

ZIBELL. — Warum wirkt die Gelatine hœmostatich ? Münch. Med. Wochen., 1901, XLVIII, 1643.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 21 juillet 1910.
Le Recteur,
Ant. BENOIST

Vu et approuvé :
Montpellier, le 21 juillet 1910.
Pour le Doyen,
L'assesseur délégué,
G. SARDA.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !